

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

967

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

GOLDGRAN Serge

Externe des Hôpitaux de Paris

né le 18 mars 1936 à Paris XIXè

Présentée et soutenue publiquement le 1963

---

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DES SEPTICEMIES A CANDIDA.

A propos de 13 cas observés

à la Clinique des Maladies Infectieuses

---

Président :

Mr. MOLLARET

Professeur



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

GOLDGRAN Serge

Externe des Hôpitaux de Paris

né le 18 mars 1936 à Paris XIXè

*Présentée et soutenue publiquement le*

---

CONTRIBUTION A L'ETUDE  
DES SEPTICEMIES A CANDIDA.

A propos de 13 cas observés  
à la Clinique des Maladies Infectieuses

*Président :*

Mr. MOLLARET

*Professeur*



---

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.

*Membre de l'Institut*

1<sup>er</sup> ASSESSEUR . . . . . } Gaston CORDIER  
2<sup>e</sup> ASSESSEUR . . . . . } Paul CASTAIGNE

## I. — PROFESSEURS

## 1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

## a) Professeurs titulaires :

|                                                                     | MM.                              |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Anatomie . . . . .                                                  | DELMAS (A.)                      |
| Anatomie pathologique . . . . .                                     | DELARUE (J.)                     |
| Anesthésiologie . . . . .                                           | BAUMANN (J.)                     |
| Biochimie médicale . . . . .                                        | { JAYLE (M.-F.)<br>SCHAPIRA (G.) |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports . . . . .   | CHAILLEY-BERT (P.)               |
| Biologie médicale . . . . .                                         | FAUVERT (R.)                     |
| Cancérologie médicale et sociale . . . . .                          | BERNARD (J.)                     |
| Embryologie . . . . .                                               | TUCHMANN (H.)                    |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière) . . . . . | JOANNON (P.)                     |
| Histologie . . . . .                                                | GIROUD (A.)                      |
| Hygiène et médecine préventive . . . . .                            | BOYER (J.)                       |
| Médecine du Travail . . . . .                                       | DESOILLE (H.)                    |
| Médecine légale . . . . .                                           | DEROBERT (L.)                    |
| Microbiologie (Bactériologie et virologie) . . . . .                | FASQUELLE (R.)                   |
| Parasitologie . . . . .                                             | BRUMPT (L.-C.)                   |
| Pathologie chirurgicale . . . . .                                   | LAURENCE (G.)                    |
| Pathologie exotique . . . . .                                       | N...                             |
| Pathologie expérimentale et comparée . . . . .                      | MERKLEN (F.-P.)                  |
| Pathologie médicale . . . . .                                       | N...                             |
| Pathologie respiratoire . . . . .                                   | TURIAF (J.)                      |
| Pathologie et thérapeutique générales . . . . .                     | BOUDIN (G.)                      |
| Pharmacologie . . . . .                                             | CHEYMOL (J.)                     |
| Physiologie . . . . .                                               | { BINET (L.)<br>BARGETON (D.)    |
| Physiologie et pathologie obstétricale . . . . .                    | LEPAGE (F.)                      |
| Physique médicale . . . . .                                         | { DOGNON (A.)<br>DJOURNO (A.)    |
| Radiologie médicale . . . . .                                       | DESGREZ (H.)                     |
| Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale . . . . .         | CAUCHOIX (J.)                    |
| Thérapeutique . . . . .                                             | CONTE (M.)                       |
| Thérapeutique appliquée . . . . .                                   | LAMOTTE (M.)                     |

## b) Professeurs à titre personnel :

|                                          |                                   |
|------------------------------------------|-----------------------------------|
| Biochimie médicale . . . . .             | { DESGREZ (P.)<br>POLONOVSKI (J.) |
| Biologie médicale . . . . .              | BOURLIÈRE (F.)                    |
| Hygiène et médecine préventive . . . . . | DEPARIS (M.)                      |
| Pharmacologie . . . . .                  | LÉVY (M <sup>lle</sup> J.)        |
| Physiologie . . . . .                    | PARROT (J.)                       |
| Physique médicale . . . . .              | KELLERSHOHN (L.)                  |

## 2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

### a) Professeurs titulaires :

|                                                                                                 | MM.                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) . . . . .                                         | REDON (H.)                 |
| Clinique cardiologique (Broussais) . . . . .                                                    | SOULIÉ (P.)                |
| Cliniques chirurgicales . . . . .                                                               | BEAUJON . . . . .          |
|                                                                                                 | COCHIN . . . . .           |
|                                                                                                 | COCHIN . . . . .           |
|                                                                                                 | HÔTEL-DIEU . . . . .       |
|                                                                                                 | PITIÉ . . . . .            |
|                                                                                                 | SAINT-ANTOINE . . . . .    |
|                                                                                                 | SALPÊTRIÈRE . . . . .      |
|                                                                                                 | TENON . . . . .            |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) . . . . .                     | FÈVRE (M.)                 |
| Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) . . . . .                        | MERLE d'AUBIGNÉ (R.)       |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) . . . . .                                   | GAUDART d'ALLAINES (F. de) |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec) . . . . .                                     | MATHEY (J.)                |
| Clinique endocrinologique (Pitié) . . . . .                                                     | DECOURT (J.)               |
| Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) . . . . .                                      | LAMY (M.)                  |
| Clinique gynécologique (Broca) . . . . .                                                        | HUGUIER (J.)               |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) . . . . .                         | DEGOS (R.)                 |
| Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades) . . . . .                                   | CATHALA (J.)               |
| Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) . . . . .                                   | MOLLARET (P.)              |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Saints-Anne) . . . . .                        | DELAY (J.)                 |
| Clinique des maladies métaboliques (Necker) . . . . .                                           | HAMBURGER (J.)             |
| Clinique des maladies du sang (Broussais) . . . . .                                             | MARCHAL (G.)               |
| Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) . . . . .                                | CASTAIGNE (P.)             |
| Cliniques médicales . . . . .                                                                   | BOUCICAUT . . . . .        |
|                                                                                                 | BROUSSAIS . . . . .        |
|                                                                                                 | COCHIN . . . . .           |
|                                                                                                 | COCHIN . . . . .           |
|                                                                                                 | HÔTEL-DIEU . . . . .       |
|                                                                                                 | LARIBOISIÈRE . . . . .     |
|                                                                                                 | PITIÉ . . . . .            |
|                                                                                                 | SAINT-ANTOINE . . . . .    |
| Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) . . . . .                                     | MILLIEZ (P.)               |
| Clinique médicale propédeutique (Broussais) . . . . .                                           | LENÈGRE (J.)               |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) . . . . . | JUSTIN-BESANÇON (L.)       |
| Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) . . . . .                                                   | BROUET (G.)                |
| Clinique neurologique (Salpêtrière) . . . . .                                                   | BARIÉTY (M.)               |
| Cliniques obstétricales . . . . .                                                               | SÈZE (S. de)               |
|                                                                                                 | DREYFUS (G.)               |
|                                                                                                 | KOURILSKY (R.)             |
| Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) . . . . .                                   | DEBRAY (G.)                |
| Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) . . . . .                                                 | GENNES (L. de)             |
| Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) . . . . .                                      | DEROT (M.)                 |
| Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) . . . . .                      | DAVID (M.)                 |
| Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) . . . . .                                       | GARCIN (R.)                |
| Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec) . . . . .                                            | LACOMME (M.)               |
| Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . . . . .                                 | MERGER (R.)                |
| Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) . . . . .                                 | VARANGOT (J.)              |
| Clinique stomatologique (Pitié) . . . . .                                                       | RENARD (G.)                |
| Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . . . . .                                       | AUBRY (M.)                 |
| Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . . . . .                                       | LELONG (M.)                |
| Clinique toxicologique . . . . .                                                                | MARIE (J.)                 |
| Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique . . . . .                                 | BERNARD (E.)               |
| Sémiologie médicale . . . . .                                                                   | MICHAUX (L.)               |
| Sémiologie et clinique chirurgicales . . . . .                                                  | COSTE (F.)                 |
| Clinique urologique (Necker) . . . . .                                                          | DECHAUME (M.)              |
| Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) . . . . .                                | ROUX (M.)                  |
|                                                                                                 | LEMAIRE (A.)               |
|                                                                                                 | GAULTIER (M.)              |
|                                                                                                 | PADOVANI (P.)              |
|                                                                                                 | DOMART (A.)                |
|                                                                                                 | POILLEUX (F.)              |
|                                                                                                 | COUVELAIRE (R.)            |
|                                                                                                 | TURPIN (R.)                |

### b) Professeurs à titre personnel :

|                    |                |
|--------------------|----------------|
| Médecine . . . . . | BOUR (H.)      |
|                    | LHERMITTE (F.) |
|                    | PEQUIGNOT (H.) |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

|                                                                      | MM.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anatomie . . . . .                                                   | GABROL (C.)<br>GOUINAUD (C.)<br>GILLOT (C.)<br>OLIVIER (G.)<br>pr. s. ch.<br>GAUTHIER-VILLARS (M <sup>lle</sup> P.)<br>pr. s. ch.<br>ABELANET (R.)<br>GHOMETTE (G.)<br>GOUTGOU (Ch.), m. conf.<br>NEZELOFF (Ch.)<br>ORCEL (L.)<br>PAILLAS (J.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Anatomie pathologique . . . . .                                      | KERN (E.)<br>VOURC'H (G.)<br>BARBIER (P.)<br>pr. s. ch.<br>CHRISTOL (D.)<br>LE MINOR (L.)<br>TOURNIER (P.)<br>BAULIEU E., m. conf.<br>BOURILLON (R.)<br>CARTIER (P.)<br>DREYFUS (J.-Cl.)<br>GONNARD (P.)<br>KRÜH (J.)<br>JEROME (H.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Anesthésiologie . . . . .                                            | PLAS (F.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Bactériologie . . . . .                                              | BOIRON (M.)<br>DENOIX (P.)<br>MATHE (G.)<br>SELIGMANN (M.)<br>CIVATTE (J.)<br>DUPERRAT (B.)<br>LEDOUX-LEBARD (G.)<br>BESSIS (M.)<br>BILSKI-PASQUIER (G.)<br>DAUSSET (J.)<br>DUHAMEL (G.)<br>COUJARD (R.), pr. s. ch.<br>MAROIS (M.)<br>RACADOT (J.)<br>BESANÇON (F.)<br>CORNET (A.)<br>BOYER (J.), pr. s. ch.<br>BLANCHER (G.)<br>CORRE-HURST (M <sup>me</sup> L.)<br>SAPIN-JALOUSTRE (H.)<br>BASTIN (R.), Pr. s. ch.<br>DUPONT (V.)<br>FOURNIER (E.)<br>GUENIOT (M.)<br>HADENGUE (A.)<br>ALBAHARY (C.)<br>PERTUISSET (B.)<br>LAPRESLE (J.)<br>GRANJON (A.)<br>HERVET (E.)<br>LE LORIER (G.)<br>LEVY (J.)<br>MORIN (P.)<br>MUSSET (R.)<br>ROBEY (M.)<br>SENEZE (J.)<br>SUREAU (C.)<br>THOYER-ROZAT (J.)<br>BRÉGEAT (P.)<br>DUBOIS (A.)<br>SARAUX (H.) |
| Biochimie médicale . . . . .                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Biologie appliquée à l'Éducation<br>Physique et aux Sports . . . . . |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Carcinologie . . . . .                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Dermato-Syphiligraphie . . . . .                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Electro-Radiologie . . . . .                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Hématologie . . . . .                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Histologie . . . . .                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Hydrologie . . . . .                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Hygiène . . . . .                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Maladies infectieuses . . . . .                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Médecine légale . . . . .                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Médecine du travail . . . . .                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Neuro-chirurgie . . . . .                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Neurologie . . . . .                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Obstétrique . . . . .                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ophtalmologie . . . . .                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                    | MM.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Orthopédie . . . . .               | JUDET (R.)<br>MEARY (R.)<br>POSTEL (M.)<br>RAMADIER (J.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Oto-rhino-Laryngologie . . . . .   | DEBAIN (J.)<br>PIALOUX (P.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Parasitologie . . . . .            | GOLVAN (Y.)<br>LAPIERRE (J.)<br>BARCAT (J.)<br>BINET (J.-P.)<br>GERBONNET (G.)<br>CHATELIN (C.-L.)<br>DUBOST (Ch.)<br>DUBOST (Cl.)<br>FAUREL (J.)<br>FLABEAU (F.)<br>GARBAY (M.)<br>GARNIER (H.)<br>(Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES<br>GERMAIN (A.)<br>LATASTE (J.)<br>LOYGUE (J.)<br>MERCADIER (M.)<br>NATALI (J.)<br>PELLERIN (D.)<br>PERROTIN (J.)<br>ROBERT (H.)<br>THOMERET (G.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Pathologie chirurgicale . . . . .  | SCHNEIDER (J.)<br>BENHAMOU (J.-P.)<br>BERTHAUX (P.)<br>BOIVIN (P.)<br>CROSNIER (J.)<br>HARTMANN (L.)<br>LÖPER (J.), Pr. s. ch.<br>MAURICE (J.)<br>MIKOL (Cl.)<br>RICHET (G.)<br>AUSSARNAIRE (M.)<br>BOUVIER (J.)<br>BOUVRAIN (Y.)<br>BRICAIRE (H.)<br>BRISSAUD (H.)<br>BROCARD (H.)<br>BUGE (A.)<br>CATINAT (J.)<br>CHRÉTIEN (J.)<br>COBLENTZ (B.)<br>CONTAMIN (F.)<br>COURY (C.)<br>ÉTIENNE (J.-P.)<br>FREZAL (J.)<br>FRITEL (D.)<br>HENNEQUET (A.)<br>HIMBERT (J.)<br>HOUSSET (E.)<br>LAROUCHE (Cl.)<br>LESOBRE (R.)<br>LEVEQUE (B.)<br>MACREZ (C.)<br>MOREAU (L.)<br>NICK (J.)<br>ROYER (P.)<br>TOURNEUR (R.)<br>WOLFROMM (R.)<br>LAFOURCADE (J.)<br>LEPERCQ (G.)<br>MANDE (R.)<br>MOZZICORACCI (P.)<br>POLONOVSKI (C.)<br>ROSSIER (A.)<br>VIALATTE (J.) |
| Pathologie exotique . . . . .      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Pathologie expérimentale . . . . . |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Pathologie médicale . . . . .      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Pédiatrie-Puériculture . . . . .   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                              | MM.                                                                                                                                     |                                 | MM.                                                                     |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Pharmacologie . . . . .      | BOISSIER (J.)<br>LECHAT (P.)<br>BARRES (G.)<br>DEJOURS (P.)                                                                             | Psychiatrie . . . . .           | PICHOT (P.)                                                             |
| Physiologie . . . . .        | pr. s. ch.<br>DURAND (J.)<br>GIRARD m. conf.<br>HUGELIN (A.)<br>SCHERRER (J.)<br>CHANTEUR (J.)<br>COUGEROT (L.), m. conf.<br>pr. s. ch. | Psychiatrie infantile . . . . . | { DENIKER (P.)<br>DUCHE (D.)<br>FLAVIGNY (H.)                           |
| Physique médicale . . . . .  | GREMY (F.) m. conf.<br>MILHAUD (G.)<br>PELLERIN (P.)<br>ROUCAYROL (J.-Cl)<br>TUBIANA (M.) m. conf.                                      | Rhumatologie . . . . .          | DELBARRE (F.)<br>pr. s. ch.                                             |
| Pneumo physiologie . . . . . | KREIS (B.)<br>MEYER (A.)<br>RENAULT (P.)                                                                                                | Stomatologie . . . . .          | { CERNEA (P.)<br>CHAPUT (M <sup>me</sup> A.) m. c. agr.<br>GRELLET (M.) |
|                              |                                                                                                                                         | Thérapeutique . . . . .         | { CHASSAGNE (P.)<br>MARCHE (J.)                                         |
|                              |                                                                                                                                         | Urologie . . . . .              | { AUVERT (J.)<br>MOULONGUET (A.)<br>QUENU (L.)                          |

### III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

|                             | MM.                                              |                                                     | MM.                             |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Anatomie . . . . .          | DEBEYRE (J.)                                     | Clinique ophtalmologique                            | { DESVIGNES (P.)<br>OFFRET (G.) |
| Clinique chirurgicale . . . | VERNE (J.-M.)                                    | Clinique pédiatrique et pué-<br>riculture . . . . . | LAPLANE (R.)                    |
| Clinique médicale . . . . . | { PERRAULT (M.)<br>RAMBERT (P.)<br>THIEFFRY (S.) | Clinique psychiatrique . . .                        | BARUK (H.)                      |
| Clinique obstétricale . . . | { GRASSET (J.)<br>MAYER (M.)                     | Clinique urologique . . .                           | KUSS (R.)                       |

### IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

|                                   |                          |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Bactériologie . . . . .           | HAUDUROY (P.) Pr. s. ch. |
| Pathologie chirurgicale . . . . . | RUDLER (J.) Pr. s. ch.   |

|                                                           |                                                       |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE | { BOLTANSKI (E.)<br>LAUNAY (C.)                       |
| Secrétaire général de la Faculté . . . . .                | M. LENA (J.)                                          |
| Secrétaire principal . . . . .                            | Mlle CHAINTREUIL (G.)                                 |
| Conservateur en Chef de la Bibliothèque . . . . .         | { M. le Docteur HAHN (A.)                             |
| Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . |                                                       |
| Conservateurs . . . . .                                   | Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)     |
| Bibliothécaire . . . . .                                  | { Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),<br>Mlle LAURENT (H.) |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A mes Parents

A qui je dois tout

Cette modeste expression de mon  
affection et de ma filiale reconnais-  
sance.

A ma Femme

Hommage de gratitude et de profonde  
tendresse.

A ma Fille



A mon Frère

A mes Beaux Parents

A toute ma famille

A tous mes amis



A Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Pierre MOLLARET

Professeur de clinique des maladies infectieuses de la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Claude Bernard

Chef de Service à l'Institut Pasteur

Croix de Guerre

En le remerciant respectueusement  
d'avoir bien voulu accepter la Présidence de cette thèse.

En témoignage de notre profonde  
reconnaissance pour son enseignement.



A Monsieur le Docteur VIC DUPONT

Professeur Agrégé

Qui nous a inspiré le sujet de cette  
thèse et prodigué ses conseils.

Qu'il trouve ici l'expression de notre  
gratitude pour l'aide qu'il nous a donné  
et le témoignage de notre respectueux  
attachement



A nos Maîtres lors de notre Externat des Hopitaux de Paris

Monsieur le Professeur Agrégé GERMAIN  
Chirurgien des Hopitaux

Monsieur le Professeur Agrégé MORIN  
Gynécologue Accoucheur des Hopitaux

Monsieur le Docteur MATHIVAT  
Médecin des Hopitaux

Hommages respectueux.

A nos autres Maîtres de la Faculté et des Hopitaux de Paris

Hommages respectueux

A Messieurs les membres de notre Jury de Thèse



## INTRODUCTION

Si l'on ne peut parler de maladie nouvelle puisque déjà en 1877 PARROT la décrivait sous le nom de " forme profonde du muguet ", la septicémie à levure, autrefois apanage strict de la pathologie du nourrisson et des vieillards, est depuis une vingtaine d'année d'observation non exceptionnelle même chez l'adulte.

Alors que jusqu'en 1960, aucune observation n'était recueillie à la clinique des maladies infectieuses, nous pouvons faire état de 12 cas pour cette présente étude, depuis Septembre 1960 date de la première observation.

Certes les moyens de détection actuels permettent sûrement de déceler un certain nombre de cas qui seraient restés autrefois méconnus. Cependant cette fréquence accrue, constatée dans le monde entier et plus particulièrement aux U. S. A. où elle a été l'objet de très nombreuses publications, semble surtout liée à l'avènement d'une thérapeutique nouvelle, très active mais qui comme telle présente des risques dans son emploi, comme l'ont très bien montré MM. MOLLARET et BASTIN dans leur article sur " la rançon des antibiotiques".

Son étude nous paraît donc d'autant plus intéressante que son pronostic autrefois très sombre, sans être aussi sévère depuis l'avènement de la mycostatine et de l'amphotéricine B, n'en est pas moins encore toujours réservé. Ainsi la meilleure connaissance de cette maladie pour laquelle nous allons essayer de contribuer, et les moyens diagnostiques et thérapeutiques actuels, permettront-ils de la prévenir, ou du moins de la diagnostiquer suffisamment précocement pour en améliorer le pronostic.



## HISTORIQUE

---

Le muguet en tant que stomatite est connu depuis la plus haute antiquité, mais le problème du muguet généralisé, des formes viscérales profondes, pour reprendre le thème de description de PARROT en 1877 se pose seulement depuis la fin du siècle dernier.

On interprète ces formes profondes comme résultant d'une extension en surface mais aussi en profondeur de la levure dépassant la couche épithéliale de la muqueuse : c'est ainsi qu'on peut rappeler les travaux d'auteurs Allemands contemporains de PARROT :

- HELLER sur la pénétration des levures dans les capillaires et les veines,
- SCHMORL sur les foyers emboliques et les abcès du rein et de la rate,
- FOX sur des abcès du pancréas et du mésentère.

Alors que ZUNKER décrit en 1866 un abcès du cerveau avec des champignons levuriformes

Cependant la septicémie à levures va demeurer très longtemps du domaine de la pathologie du nourrisson, objet de multiples travaux tels ceux de PARROT sur l'athrepsie, mais aussi ceux de HEUBNER qui trouve en 1903 des lésions pulmonaires et rénales à candida albicans chez une petite fille de 16 mois, l'observation très complète de M. LELONG et coll. en 1953 sur un nourrisson de 2 mois, les multiples cas rapportés dans la thèse de ROBINEAU 1956, l'étude de J. BERNARD 1955 sur la fréquence des candidoses dans les hémopathies.

Mais depuis 1927, date de la première observation, de BOGEN et KESSEL, la septicémie va aussi atteindre l'adulte jeune.

En 1929, N. FRIEDMAN et L. DONALDSON publient un cas évoluant sous forme d'endocardite.

En 1940, JOACHIM et POLAYES décrivent une nouvelle endocardite chez un toxicomane.

D'autres cas de plus en plus nombreux cont encore être publiés. WESSLER et BROWNE isolent le candida albicans chez un malade dans 5 hémocultures consécutives, en 1943, alors qu'on qu'on en retrouve ensuite dans les urines, les selles et les crachats.

MALE en 1943 publie un cas de méningite à candida chez un adulte de 30 ans.

D'autres cas de méningites vont être rapportés en 1945 par MORRIS chez un sujet de 23 ans, par ZIMMERMANN en 1947 enfin par LEDERER et MAC LAREN TODD en 49.

En 1956, une septicémie est décrite chez une femme après un accouchement. Ce fut le sujet de la thèse de D. RABOT.

En 1959, RICHET et DROUHET rapportent deux cas compliquant une anurie grave.

DROUHET relate encore 7 nouvelles septicémies dans un récent article de 1961

Dans le Lille Medical, deux observations anatomo-cliniques sont encore rapportées par CLAY, WAROT DUPONT DEMAILLE et ADENIS (1961)

Enfin, rappelons l'article de M. le Professeur VIC DUPONT dans le Provence Medical de 1962, et le récent article de M. DEPARIS et MANIGAND (1963) sur les endocardites à candida.

Ainsi, la multiplication des publications, les 13 observations que nous allons rapporter, confirment parfaitement la phase de MONEGRIER de SORBIER dans sa thèse de 1953.

" La septicémie à Candida est une réalité ".

## OBSERVATIONS

OBSERVATION n° 1

Il s'agit de Madame Juliette V.... âgé de 28 ans sans antécédents pathologiques particuliers et qui est hospitalisée à la clinique des Maladies Infectieuses le 22 juillet 1960 pour une fièvre d'allure septicémique post-abortum.

Après plusieurs jours de fièvre chez elle, son médecin traitant l'avait adressée à l'Hopital Saint Louis où plusieurs hémocultures s'étaient révélées négatives.

Son état génital local ayant été jugé satisfaisant, le traitement a été basé uniquement sur des antibiotiques à fortes doses: pénicilline 50 millions.

strepto 1 g. 50  
terramycine

Son état général ne s'améliorant pas, cette jeune femme nous a été confiée.

Dès son arrivée un curetage est pratiqué et l'on institue un traitement antibiotique important par perfusion, comportant :

- pénicilline 50 millions
- streptomycine 2 g.
- Cortancyl 55 mg.

En quelques jours l'apyrexie est obtenue

Un incident cependant est survenue : une petite note péricardique qui va d'ailleurs rester sans lendemain.

Tout semble donc aller pour le mieux quand le 19. IX soit 28 jours après, son entrée dans le service, la malade fait une très grosse poussée thermique à 40° avec frissons alors que son corps se recouvre d'une éruption érythémateuse importante.

L'allergie aux antibiotiques ayant été jugée vraisemblable, on remplace la pénicilline et la streptomycine par 2 g d'érythromycine.

Une hémoculture a été cependant pratiquée, et l'on a la surprise d'apprendre que l'on y a trouvé des levures.

Un prélèvement de gorge revient lui aussi positif aux levures alors que le culot urinaire reste stérile.

Dès les résultats de l'hémoculture obtenue, on institue le traitement qui consiste en :

- 2 c puis 5 c puis 6 c de mycostatine par jour et que l'on prolongera 15 jours,
- Amphotéricine B en perfusion, l'une de 12 mg 5 et la suivante de 25 mg.
- et enfin des polyvitamines.

Par ailleurs on arrête immédiatement tout traitement antibiotique et les corticoïdes.

L'apyrexie est obtenue le 24.9 soit 6 jours après, de même que tous les prélèvements reviennent stériles.

La malade a présenté une petite réaction au traitement, sans lendemain.

Elle est sortie guérie le 12.10.1960

## OBSERVATION n° 2

Il s'agit ici d'un homme de 77 ans, Monsieur A. R... en parfaite santé apparente jusqu'au 24 août 1960 où à la suite d'un effort, il ressent une douleur scapulaire droite qui va persister nécessitant son hospitalisation à l'Hôpital de Corbeil.

Quelques heures après son entrée il fait une poussée thermique à 40° avec frissons. Les examens pratiqués aussitôt permettent de faire le diagnostic de septicémie à staphylocoques dorés avec localisations pulmonaire, méningée et osseuse.

Il nous est donc adressé le 3 septembre 1960 et aussitôt mis sous traitement, lequel consiste en :

- pénicilline 60 millions en perfusion

- streptomycine 1 g.
- érythromycine 2 g
- tifomycine 1 g.50
- Cortancyl 30 mg.

L'examen à l'entrée n'avait rien montré de particulier notamment pas de splénomégalie.

Le malade est apyrétique dès le lendemain. Il le restera jusqu'au 17.9 alors que les signes fonctionnels méningés et pulmonaires disparaissent rapidement avec cependant persistance d'une forte polynucléose à 25.800 avec 88 % de polyneutrophiles.

Le 17.9 la température monte à 38° avec des frissons.

Le lendemain apparaît en plus une toux et le 19.9. la fièvre est à 40° et à l'examen existence d'une submatité de la base gauche, le reste de l'examen restant strictement négatif, si ce n'est un muguet buccal.

Les hémocultures demandées à ce moment là (les 19;20 et 21) reviennent toutes positives à levures aussi bien en aérobie qu'en anaérobie.

On retrouve des levures au prélèvement de gorge et au culot urinaire.

Le 21.9 donc, dès l'obtention de la première hémoculture positive le traitement est institué, comprenant :

- 5 millions de mycostatine
- Amphotéricine B en perfusion une par jour, 15 mg le premier jour puis 22 puis 50 et enfin 55 mg, ces perfusions étant faite sous atropine, 1/4 x 2 et Phénergan 1/2 ampoule x 2

Cependant que tout traitement antibiotique et corticoïde est interrompu.

Le 22.9 on enlève l'aiguille de perfusion qui était en place depuis le début du traitement.

A ce niveau, il s'écoule un liquide purulent la culture en est positive aux levures.

Ainsi les 2 portes d'entrée étaient ici possible: Endogène, par l'intermédiaire du muguet buccal ou exogène par l'aiguille de perfusion, c'est cette dernière qui a pu être retenue grâce à la similitude des cultures pratiquées.

Le 23.9. sous l'action de l'amphotérycine B le malade fait une poussée thermique à 40° des frissons et une hypotension notable.

Par ailleurs l'urée sanguine jusque là normale monte progressivement, elle atteindra d'ailleurs 1 g.65 le 26.9 mais reviendra progressivement à un taux normal.

Au total, l'apyrexie aura été obtenue en 6 - 7 jours environ.

Dès le 24.9 il n'y aura plus de levures dans les urines

Dès le 25.9. l'hémoculture sera stérilisée. C'est à cette date que l'on arrête l'amphotéricine B alors que la mycostatine est poursuivie encore 17 jours à raison de 6 comprimés par jour.

Parmi les incidents dûs à l'amphotéricine B, il est à signaler encore une anémie franche à 2.900.000 longue à se réparer.

Le malade est sorti le 15.10 apyrétique.

Son traitement de la septicémie à staphylocoques aura donc été très écourté.

Heureusement la reprise de celui-ci n'a pas été nécessaire.

— —

### OBSERVATION n° 3

Monsieur S.... D. a 20 ans; il est étudiant en 1ère année de médecine.

Il a été hospitalisé dans le service le 29.3.60 pour une endocardite aigue à staphylocoque.

Dans les antécédents du jeune malade on retrouve en effet une tétralogie de FALLOT opérée en 1947.

Son histoire débute le 4.7.60 par un tableau brutal d'allure septicémique avec 40° de fièvre, frissons, alors qu'il se trouvait en vacances en Espagne.

Il est transporté à l'Hopital de Perpignan où 2 hémocultures reviennent positives au staphylocoque.

On lui donne alors de la pénicilline à raison de 15 millions, mais ce traitement est inefficace et l'on passe rapidement à l'association téramycine-érythromycine.

On obtient alors l'apyrexie et le 18 aout le traitement est interrompu après 35 jours de ce traitement.

Lors de son voyage de retour sur Paris, il présente à 2 reprises des clochers thermiques qui semblent sans lendemain.

Il entre cependant dans le service pour bilan et notamment enquête étiologique : à ce propos on a incriminé évidemment son passé cardiaque mais aussi la présence d'acmé sur les épaules.

Quoiqu'il en soit à son entrée dans le service le 29.8 il est apyrétique mais affaibli, amaigri, lorsqu'à l'examen on retrouve une légère cyanose des extrémités, des signes cliniques d'aggravation de l'état cardiaque avec HVD électrique.

De plus on perçoit le bord inférieur de la rate.

Le 31 aout, il fait une poussée thermique à 39°5, frissons, la rate est facilement palpable et les hémocultures reviennent positives au staphylocoque.

Le traitement est donc aussitôt institué :

- 50 millions de pénicilline
- 10 mg d'hydrocortisone
- 2 g. de streptomycine
- 200 mg d'héparine

On rajoute bientôt de la tifomycine 1 g.50

L'apyrexie est obtenue en 24 heures, mais le 14 septembre une nouvelle poussée thermique apparaît avec hémocultures positives au staphylocoque

On rajoute alors au traitement initial 3 g. de staphylomycine.

Le 18.10 le traitement est arrêté, le malade étant apyrétique depuis le 22 septembre.

Deux jours plus tard, nouvelle poussée thermique à 40°, et 3 hémocultures poussent au staphylocoque.

A ceci s'ajoute une gêne respiratoire avec douleur précordiale, douleurs abdominales diffuses et vomissements.

On réinstitue un traitement :

- 50 millions de pénicilline
- et 1 g. 50 de Vancocin

Mais le soir même s'installe un collapsus avec T.A. à maxima 4, imposant la noradrénaline.

Le lendemain l'état général est meilleur, la fièvre est à 37° 5, mais persistance de la douleur précordiale et accentuation du souffle systolique.

A partir de ce moment l'apyrexie est stable, l'état général est meilleur et le 2/11 on arrête le Vancocin, remplacé par de la tifomycine.

Et le 5 11, une nouvelle poussée thermique à 39° 5 apparaît avec frissons. Au niveau du bras, où fut branchée la perfusion il existe une lymphangite pouvant expliquer la fièvre, et l'on retire le cathéter. Mais l'hémoculture pousse cette fois-ci aux levures, alors que l'examen clinique était strictement normal.

Sans modification du précédent traitement on rajoute de la mycostatine 6 comprimés par jour que l'on maintiendra 19 jours.

En 4 jours, l'apyrexie est obtenue et dès ce moment toutes les recherches de levures dans les selles, la gorge, le culot urinaire vont rester négatives.

Le 10.11 tout traitement est définitivement arrêté.

Le 27.11, un rhume se déclare que l'on traite par pénistrepto pendant 4 jours. Aucune réaction ne se produit.

Le malade sort apyrétique le 15.12.60.

Il est à signaler dans cette observation que chaque nouvelle poussée de staphylococémie s'est produite après arrêt total du traitement imposant à chaque fois la réinstallation d'une nouvelle perfusion, ce qui peut être intéressant à noter dans l'étude de la porte d'entrée de la candidose.

En effet, la candidose est survenue 69 jours après l'hospitalisation mais 17 jours exactement après la dernière pose de perfusion. On peut en effet expliquer ceci par le fait que l'un des facteurs essentiels de l'éclosion de la septicémie, l'altération profonde de l'EG, ne soit survenue qu'au moment de cette dernière rechute de la staphylococcémie avec collapsus important ainsi le délai d'apparition, sensiblement identique pour toutes nos observations, reste bien d'environ 2 semaines.

#### OBSERVATION n ° 4

Il s'agit de Madame Yvonne V... âgée de 45 ans, Hospitalisée à la clinique des maladies infectieuses le 17.12.60 pour un syndrome hyperthermique.

Elle nous était adressée de l'hôpital de Clermont où on lui avait administré une antibiothérapie non précisée mais importante et variée, ceci sans succès.

A son entrée dans le service cette malade présentait outre sa fièvre élevée, un muguet buccal important, une pâleur extrême et les examens sanguins mirent en évidence une agranulocytose très importante.

Trois hémocultures vont être pratiquées les 17 et 18.12

Toutes les trois vont mettre en évidence des levures poussant en aérobiose stricte.

Une ponction sternale est aussitôt pratiquée devant les résultats de la NFS, mais ne montrera qu'une moelle pauvre où tous les stades de maturation sont cependant conservés sans formes anormales.

On institue immédiatement un traitement comprenant des antibiotiques et surtout la mycostatine 12 comprimés par jour.

L'issue fatale est pourtant survenue de façon irrémédiable après 4 jours d'hospitalisation.

---

#### OBSERVATION n° 5

Monsieur André C... âgé de 33 ans est hospitalisé le 3.2.61 à la clinique des maladies infectieuses pour une forme comateuse de méningite purulente à pneumocoques avec troubles respiratoires.

On retrouve dans les antécédents de ce malade un traumatisme crânien avec enfoncement de la région frontale, opéré alors que s'est installée une comitialité résiduelle.

Il existait en outre un blocage rachidien vraisemblablement par brèche dure-mérienne par fracture de l'étage antérieur.

Le début de la maladie remonte au 1er février par une céphalée très importante, Hospitalisé à l'Hopital de Troyes, une PL montre un liquide purulent bourré de pneumocoques.

Le 3.2. il nous est adressé devant l'apparition de troubles respiratoires

Ce malade est d'emblée trachéotomisé et mis sous appareil d'ENGSTROM, pendant que l'on institue son traitement en perfusion :

- 50 millions de pénicilline
- 1 g.50 de streptomycine
- 3 g. de tifomycine
- 6 g. de soludagénan
- 150 mg. d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

Alors que le coma va persister jusqu'au 13.2., l'état général s'améliore en une dizaine de jours.

Le 11.2. une coproculture pousse aux levures.

Le 19.2. soit 16 jours environ après son hospitalisation il fait une poussée thermique à 40° avec frissons, avec muguet buccal et des douleurs costo-lombaires gauches.

Un cliché pulmonaire va montrer un cul de sac pleural gauche comblé, et les hémocultures du 19.2. reviennent positives à levures.

On arrête aussitôt le traitement antibiotique et cortisonique et l'on donne de la mycostatine :

- 6 comprimés les 3 premiers jours
- 10 comprimés les 14 jours suivants
- 5 comprimés les 13 jours suivants

On obtient ainsi l'apyrexie en 8 jours alors que les hémocultures reviennent négatives dès le lendemain de l'installation du traitement.

Dans la suite le malade va faire une embolie pulmonaires nécessitant un traitement anticoagulant et des antibiotiques. On rajoutera de la mycostatine (le 6 mars).

Tous ça s'est bien passé sans rechute et au début Mai 1961 le malade est passé en neurochirurgie pour intervention.

Dans cette observation contrairement aux 2 premières,

l'origine endogène de la maladie est vraisemblable devant l'existence :

- d'une part de la coproculture positive aux levures 8 jours avant l'éclosion de la maladie.
  - d'autre part le muguet buccal important.
- 

### OBSERVATION n° 6

Madame Marcelle G... âgée de 49 ans, est hospitalisée le 29.6.61 pour une méningite à staphylocoques post-opératoire.

Cette femme, en effet hystérectomisée en 1952 subit une mammectomie en 1958 pour cancer du sein, et en 1961, on décide une hypophysectomie pour métastases osseuses. Cette intervention est faite en plaçant des grains d'Yttrium dans la selle turcique par voie nasale.

Mais un écoulement intermittent par les fosses nasales avec poussées thermiques font penser à une fistule sur laquelle on décide de réintervenir le 24 MAI 1961.

Dès le lendemain la méningite se déclare et l'on retrouve du staphylocoque dans le LCR.

Un traitement est alors institué avec cathomycine, flabelline et rovamycine mais à doses non précisées.

Le 20 mai les examens de LCR sont satisfaisants, mais il apparaît une paralysie bilatérale du VI plus marquée à droite. Celle-ci est régressive alors que le 27 apparaît une paralysie du III. Le traitement est arrêté et la malade nous est adressée.

A son entrée, la fièvre élevée, et les 1200 éléments dans le LCR font reprendre le traitement :

- staphylomycine 8 capsules
- flabelline 8 g.
- hydrocortisone 25 mg.

L'apyrexie est alors obtenue en 6 jours alors que le LCR redevient normal.

Le 18.7 donc après environ une vingtaine de jours de traitement et alors que le LCR est normal, une nouvelle poussée thermique se déclenche à 39° avec frissons alors qu'on retrouve

à l'examen un muguet buccal.

Les hémocultures pratiquées poussent à levures.

Dans la gorge et au culot urinaire on retrouvera des levures. On associe au traitement antibiotique 6 comprimés de mycorétatine. Mais une torpeur progressive s'installe et la malade meurt le 23.7. L'identification du germe a montré un candida albicans très pathogène.

Cette observation montre bien la gravité extrême de cette maladie quand elle survient sur un tel terrain,

---

#### OBSERVATION n° 7

Monsieur Julien ..... M. Agé de 44 ans nous est adressé par le service du Professeur HAMBURGER le 28 aout 1961 pour :

- d'une part des troubles respiratoires ayant nécessité une trachéotomie et le respirateur d'ENGSTROM ceci après coma post-anesthésique,
- d'autre part pour contrôle d'une septicémie à levures.

Dans les antécédents de ce malade, on peut signaler :

- une notion d'éthyle et de tabaggisme importants
- un paludisme
- une fracture du col du fémur en 1957
- un traumatisme cranien en 60 avec hématome sous-dural, opéré et crises convulsives résiduelles,
- et surtout une histoire urinaire ancienne faisant en fait un tout avec son histoire actuelle, en effet :

Ce malade se plaint depuis 20 ans de brûlures à la miction. Il a été hospitalisé à l'hôpital de Gonesse il y a 15 ans pour des dilatations uréthrales.

En 1958, nouvelle hospitalisation pour hématurie. On pratique alors une exérèse de polypes.

En Juillet 61, nouvelle hospitalisation pour infection urinaire.

On institue un traitement antibiotique.

On pratique ensuite une UPR. Et c'est au cours de l'anesthésie générale que le malade fait une crise convulsive et sombre dans le coma.

Devant les antécédents de ce malade, on l'envoie en neuro-chirurgie. A la Pitié, on réfute l'origine neurologique de ces troubles, cependant, devant l'impossibilité de le sonder, on pratique une cystostomie qui ramène 2 litres d'urines purulentes.

Il est ensuite confié dans le service du Professeur HAMBURGER devant l'apparition de troubles métaboliques.

Dans le Service de Monsieur le Professeur HAMBURGER progressivement la conscience va réapparaître :

Cependant alors que l'infection a été jugulée par une forte antibiothérapie (non précisée) il persiste une fièvre élevée et l'examen décèle un muguet buccal alors que l'on va retrouver des levures dans les urines, à la coproculture et dans les hémocultures (*Candida albicans* - Institut Pasteur)

Par ailleurs un abcès froid de l'avant-bras amène à faire pratiquer un examen du pus. Les levures sont là encore retrouvées.

Un volumineux abcès de l'aîne gauche en contient aussi de même que des petits abcès de cuisse.

Le traitement institué comprenait de la mycostatine 6 c par jour et de l'amphotéryline B en perfusion (doses non précisées)

Hospitalisée dans le Service le 28.8.61, le malade avait 40°. On installe un traitement avec :

- mycostatine 12 comprimés x 15 jours
- polyvitamines
- tifomycine 2 g : 8 jours
- streptomycine 1 g. 8 jours

En 8 jours, on obtient une apyrexie totale.

Tous les examens : hémocultures culot, urinaire, et coproculture pratiqués dans le service ont été négatifs.

Ce malade a été renvoyé à Necker le 12.9.61

OBSERVATION n° 8

Il s'agit ici d'un enfant de 12 ans, Denis M.... hospitalisé le 25.10.61 pour des épisodes fébriles à rechute.

Le début de la maladie se situe vers le 15 aout par une asthénie extrême. Pas de maladies particulières à noter dans ces antécédents.

Le 27 aout la fièvre est à 39°8

Jusqu'au 25.10 l'enfant va faire ainsi 3 poussées fébriles traitées par une antibiothérapie variée alors que déjà des numérations successives avaient montré une leucopénie très importante, mais aucun myélogramme n'avait été pratiqué.

Le 25-10, à son entrée, l'examen montre une paleur extrême chez cet enfant fébrile avec hépato-splénomégalie et cette leucopénie imposa le myélogramme :

Celui-ci révèle une leucose aiguë lymphoblastique.

Parrallèlement le 27 l'hémoculture pratiquée à son entrée revient positive au staphylocoque.

Il s'agissait donc d'une leucose aiguë lymphoblastique alevémique avec agranulocytose compliquée d'une septicémie à staphylocoque.

Le traitement est rapidement institué en perfusion :

- pénicilline : 30 millions
- cortancyl : 28 comprimés
- mycostatine 6 comprimés

L'apyrexie est ainsi obtenue en 2 jours.

Cependant le 7.10 soit 13 jours après son entrée dans le service, l'enfant fait une nouvelle poussée thermique brutale à 40° avec frissons alors que l'examen est strictement normal.

Le cathéter est enlevé et mis en culture aussitôt.

Il reviendra positif ainsi que les hémocultures à levures.

Dès ces résultats reçus on institue un traitement dans l'après midi par de l'amphotéricine B en perfusion 12 mg.

Le soir même le jeune malade fait un choc brutal, avec une fièvre qui tombe brutalement de 40 à 37° avec collapsus, on installe alors une perfusion de Levophed.

Ceci n'empêche pas l'enfant de sombrer dans le coma avec diarrhée, incontinence d'urines et hématoméses.

Le lendemain alors que la conscience semble retrouvée la fièvre est à nouveau à 41° et l'agranulocytose s'accroît.

L'enfant meurt finalement le 10.11 dans le coma.

Cette observation illustre de façon remarquable les travaux de J. BERNARD, sur la gravité de cette maladie chez les leucocytiques au point de dire que sa survenue est quasiment toujours mortelle. Là encore, la preuve a pu être faite de sa nature exogène par le cathéter.

#### OBSERVATION n° 9

Monsieur Albert B. ... âgé de 58 ans d'origine tunisienne est hospitalisé à la clinique des maladies infectieuses le 2 avril 1962 pour une polyradiculonévrite de Guillain-Barré.

Parmi les antécédents ou tares de ce malade il faut signaler un éthylysme notable sans signes importants toutefois d'insuffisance hépatique.

La maladie avait débuté vers la mi-mars par une rhinite, une fièvre à 40° et des lombalgies.

Mais ce n'est que le 24 que les paralysies vont apparaître sous forme d'une quadriplégie avec paresthésies alors que la fièvre est tombée.

Et c'est le 2 avril qu'il nous est adressé devant l'apparition de troubles respiratoires.

Il est trachéotomisé dès son entrée et mis sous appareil d'ENGSTROM. L'examen ne décelait rien de particulier si ce n'est un foie débordant largement de 4 travers de doigts le rebord costal.

Il avait une antibiothérapie préventive constituée.

- de 3 millions de pénicilline,

- de 3 millions de colimycine
- de néomycine 0,33

Dès le 7 avril une récupération s'amorce et il peut remuer les orteils. Cependant à partir de cette date, l'état général de ce malade s'altère alors que la température monte progressivement et que s'installent des troubles psychiques.

Le 16 apparaissent des troubles de la déglutition imposant une sonde gastrique.

Le 17 avril l'hyperthermie persiste à 39°2, alors que l'amaigrissement s'accroît de même que les troubles psychiques, et à l'examen on retrouve ballonnement abdominal et diarrhée.

Plusieurs hémocultures seront pratiquées : elles reviennent toutes négatives.

On change néanmoins son traitement et l'on donne :

- transcycline 500 mg
- polymixine 8 c
- kamycine 1 g50

ceci en plus de la néomycine alors qu'on arrête la pénicilline.

Dès le 21, l'état s'aggrave encore avec installation d'un collapsus imposant des perfusions de Levophed. Il en recevra 22 ampoules en 4 jours.

Le 26 le collapsus régresse cependant, laissant un malade très affaibli avec troubles psychiques persistants ainsi que la diarrhée profuse.

Nouvelle aggravation du choc le 10 mai. On reprend le Levophed le 11 mais le malade meurt dans l'hyperthermie le 12 mai.

Le 9 mai, un prélèvement de gorge avait été pratiqué, et il a poussé à levures.

Le 11 deux hémocultures pratiquées vont revenir positives à levures et l'Institut Pasteur identifiera un candida albicans très pathogène.

Il s'agissait donc ici d'un syndrome de Guillain-Barré à forme extensive chez un éthylique ayant entraîné l'exitus dans un tableau de défaillance circulatoire progressive et où la septi-

cémie à candida n'a pu être diagnostiquée que post-mortem.

Il faut noter ici l'importance capitale du terrain-facteur essentiel dans l'éclosion de la maladie et de son pronostic fatal.

### OBSERVATION n° 10

Monsieur Av... C... âgé de 40 ans est hospitalisé dans le service le 2 novembre 1962 pour ostéomyélite aiguë.

La maladie a débuté de façon atypique le 10 octobre en Israël pour des maux de tête, une lassitude générale, une légère douleur de la cuisse gauche au dessus du genou et une fièvre à 38°

La douleur de jambe passe au 1er plan le 12 octobre alors que la symptomatologie générale cède.

Le 16 octobre on le traite par de la tifomycine jusqu'au 21 octobre, le diagnostic envisagé étant une fièvre typhoïde.

Le 22 octobre nouvelle poussée thermique apparaît alors que le séro-diagnostic de Widal revient positif au 1/100°

Le 1er novembre, la fièvre est à 40° avec douleurs très intense de la cuisse et insomnie.

A son entrée la douleur de la cuisse est profonde, circulaire, transfixiante alors que le reste de l'examen est strictement normal faisant ainsi discuter une ostéomyélite, une typhoïde ou une melitococcie.

— La radio de cuisse demandée d'urgence montre:

- un décollement périosté avec opacification en regard et réaction des parties molles à ce niveau.

— Les hémocultures pratiquées reviennent positives au staphylocoque, l'ostéomyélite est donc confirmée et le traitement aussitôt institué consiste en :

- flabelline 12 g.
- pyostacyne : 12 c
- cortancyl 25 mg.

L'évolution est rapidement favorable et alors que la jambe est plâtrée l'apyrexie est totale, l'état général excellent.

Le 28.11 cependant un brusque pyrexie à 40°9 sans cause ORL digestive ou urinaire,

Les antécédents de paludisme de ce malade font pratiquer deux gouttes épaisses qui reviennent toutes deux négatives quant à la formule sanguine, elle est plutôt leucopéniente.

On pense à une intolérance à la flabelline et l'on interrompt ce traitement.

Le 29.11 il n'y a pas de changement. L'examen reste négatif et il n'y a pas de muguet.

Cependant le 30.11, l'uroculture pratiquée le premier jour de la pyrexie, de même que les hémocultures reviennent positives aux levures.

Le cathéter lui-même est cultivé et l'on y retrouve des levures.

Le premier décembre on institue le traitement

- amphotéricine B 5 mg en perfusion avec phénergan et une 1/2 ampoule d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

- 10 c de mycostatine.

On poursuivra la mycostatine 17 jours. Quant à l'amphotéricine B, les doses seront augmentées progressivement à 10 puis 15 puis 20 et enfin 30 mg.

A chaque perfusion, le malade fait une poussée thermique puis chute brutale de celle-ci avec une hypotension et sueurs mais ce syndrome reste sans gravité.

Pendant ce traitement on surveille l'urée sanguine qui n'est pas modifiée.

La guérison totale est ainsi obtenue en une dizaine de jours avec stérilisation complète des hémocultures et des culots urinaires.

Le problème a été chez ce malade celui de la reprise du traitement antibiotique jugé insuffisant pour son ostéomyélite.

On s'est contenté de suivre régulièrement le malade mai

mais heureusement tout paraît terminé actuellement tant cliniquement, radiologiquement que biologiquement.

Cette observation est encore très caractéristique voire même schématique de la maladie :

Un homme est traité pour une infection grave par une antibiothérapie au long cours, et l'introduction accidentelle du candida dans le torrent sanguin a suffi pour déclencher la septicémie.

Bien heureusement le pronostic a été bénin grâce au terrain excellent sur lequel elle est survenue.

#### OBSERVATION n° 11

Monsieur André T... âgé de 42 ans est hospitalisé à la clinique des maladies infectieuses le 18.12.62 pour une septicémie à staphylocoques.

Son histoire est des plus curieuses : il est hospitalisé le 27 octobre à Corbeil pour des douleurs thoraciques avec collapsus et l'on porte le diagnostic d'infarctus ou d'embolie pulmonaire diagnostics que les signes électriques et biologiques vont réfuter.

6 jours après il fait une phlébite de la jambe gauche avec apparition dès le lendemain d'une gangrène limitée du gros orteil.

Alors que les signes d'ischémie du pied vont s'aggraver malgré les traitements vaso-dilatateurs et anticoagulants, un état septicémique se déclare avec fièvre à 40° oscillante sans splénomégalie. Mais l'hémoculture et la coproculture mettent en évidence un staphylocoque pathogène.

Le malade est alors mis sous perfusion d'antibiotique :

- pénicilline 50 millions
- flabelline 3 g.
- hydrocortisone 25 mmg.
- pyostacyne 3 comprimés
- myostatine 4 comprimés

Le 6.12 on est amené à pratiquer une amputation du

1/3 moyen de jambe, et les examens anatomo-pathologiques n'apportent aucune lumière sur l'étiologie de cette gangrène.

En trois jours d'antibiotiques la fièvre va se stabiliser aux environs de 38 alors que son état général s'améliore.

Le 17 12 son transfert est envisagé à Cl; Bernard. Mais dans la nuit le malade arrache son cathéter : il présente une hyperthermie à 40°

Dans les antécédents, rien de particulier n'est à signaler si ce n'est deux fugues l'année passée dont il ne se souvient pas et qui pourraient être attribuées à un petit mal.

L'examen ne décèle outre la fièvre à 40° qu'un muguet buccal et le prélèvement confirme l'existence de levures.

L'état de la jambe est satisfaisant et enfin, l'électro-encéphalogramme ne montre pas de signes en foyer mais un abaissement du seuil convulsif.

On pratique un certain nombre d'examen pour retrouver l'étiologie de la gangrène du pied mais devant leur négativité le seul diagnostic vraisemblable restera l'embolie.

Une nouvelle perfusion est installée et l'on passe au malade 12 g. de flabelline et 12 comprimés de mycostatine.

La température cède rapidement et tombe de 40 à 37°4 alors que le malade répond bien aux questions et que son EG est satisfaisant.

Cependant le 27.11 nouveau clocher thermique à 41° avec collapsus, le levophed est aussitôt installé en perfusion et il faudra plusieurs ampoules par flacon (jusqu'à 6) et plusieurs flacons par jour pour maintenir une tension médiocre.

Le 29, l'état général s'améliore peu à peu et l'on peut cependant diminuer les doses de levophed.

Cependant les hémocultures pratiquées mettent en évidence des levures.

Le 2.1.63, donc on institue le traitement par amphotéricine B en perfusion à raison de 5 mg au début.

Mais le 3.1.63, le malade est confus, deshydraté ne s'alimentant plus. Une nouvelle perfusion d'amphotéricine B à 10 mg est placée après phénergan.

Mais devant la gravité de son état la famille va insister pour ramener le malade chez lui. Aucune nouvelle ne nous est parvenue depuis, mais l'issue fatale n'a fait de doute pour personne.

Là encore, le terrain pathologique du malade a été un des facteurs essentiels dans la genèse et le pronostic de cette complication.

#### OBSERVATION n° 12

Cette observation est celle d'un adolescent de 15 ans, Patrick O... hospitalisé dans le service le 10.12.62 pour septicémie à staphylocoques après ostéosynthèse de jambe.

L'origine de sa maladie alors qu'il s'agissait d'un enfant en pleine santé, est un accident de la voie publique survenue le 5.11.62

Transporté à l'hôpital Bichat, on y constate :

- une fracture du tiers inférieur des 2 os de l'avant-bras gauche,
- un décollement épiphysaire de l'extrémité inférieure du tibia gauche avec fracture associée du tiers inférieur du péroné.

La première fracture va être réduite orthopédiquement et plâtrée alors que la seconde va nécessiter l'intervention et du matériel d'ostéosynthèse (2 broches).

Le 5 décembre, il fait un clocher fébrile à 39°5 soit 15 jours après l'ostéosynthèse et l'hémoculture va identifier un staphylocoque blanc pathogène.

Un traitement à base de flabelline et colimycine est institué mais à faibles doses. Devant la persistance de la fièvre il nous est adressé

A son entrée dans le service on ouvre le plâtre et l'on met en évidence une suppuration au niveau des orifices de sortie des broches. Du point de vue septicémique la fièvre est à 39° - 40° avec un bon état général sans atteinte cardiaque.

Son traitement est alors :

- flabelline 12 g 5

- hydrocortisone : 35 mg
- 2 g. de cathomycine

Quelques jours après son entrée une hématurie fera faire pratiquer des clichés du bassin qui mettront en évidence une fracture du bassin associée,

Il s'ensuivra un problème thérapeutique chez cet enfant dont l'urée va grimper considérablement en peu de jours, faisant discuter le mécanisme et la lésion en cause (hématome ou rupture de l'urethre ou encore plaie vésicale.)

L'amélioration spontanée de ces troubles fera passer cependant ce problème au second plan.

Dès le 13, la défervescence thermique est parfaite, mais la présence d'un érythème généralisé dû à la cathomycine fait arrêter ce médicament.

Le 3.1.63, on découvre à l'auscultation cardiaque un souffle systolique au foyer pulmonaire, jusqu'alors absent et 40 mg de cortancyl sont alors prescrits.

Le 18.1 lors d'un bilan général on constate la présence d'un muguet buccal, pendant que la température reste entrecoupée de petites poussées thermiques à 38.

Le 15.1 une hémoculture avait été pratiquée : elle mettra en évidence des levures.

Le 26, 1 c'est dans les urines que l'on retrouve des levures. Mais déjà le 21.1 lors d'une poussée thermique à 39°5 le cathéter a été enlevé et cultivé.

Il reviendra positif aux levures ainsi que les hémocultures. Le traitement est installé à raison de :

- 10 comprimés par jour de mycostatine, qu'il gardera 48 jours,
- amphotéricine B en perfusion, 5 puis 10, 15, 20, 30 puis 5 mg.

L'apyrexie est rapidement obtenue en 2 jours de même que la stérilisation des hémocultures et autres prélèvements.

Après 48 jours de mycostatine le malade est sorti, deux problèmes chez lui restant en attente : orthopédique et rénal.

Cette observation soulève dont le problème de l'endocardite à candida.

La gravité extrême de cette localisation, au pronostic pratiquement toujours fatal a fait repousser ce diagnostic chez cet adolescent dont le pronostic a été dans l'ensemble excellent

Cependant la latence extrême de cette localisation doit nous laisser prudent quant au pronostic ultérieur.

### OBSERVATION n° 13

Cette observation va clore le groupe des 13 septicémies à candida observées à la clinique des maladies infectieuses. C'est d'ailleurs aussi la dernière en date puisque le malade, le jeune Gérard J... âgé de 16 ans, est entré dans le service le 21 avril et n'est pas encore sorti.

Son histoire peut se résumer ainsi

Le début remonte au 5 mars par un tableau fébrile avec céphalées. Il est hospitalisé dans un service de Mr. SIGUIER devant l'aggravation des signes et surtout de l'obnubilation profonde.

L'examen clinique et la ponction lombaire font rapidement le diagnostic de méningite à méningocoque (type A).

Il est donc rapidement mis au traitement

- 30 millions de pénicilline
- 10 g. de solumédine
- 2 g. de tifomycine

Le lendemain de son hospitalisation apparaît une hémiplégie gauche pendant que s'installe un coma.

Une artériographie et une ponction ventriculaire sont pratiquées : ces deux examens sont normaux.

Jusqu'au 15 mars la fièvre va persister en plateau à 40 sans amélioration clinique alors que malgré l'antibiothérapie massive on retrouve encore du méningocoque dans le liquide céphalo-rachidien.

Le 14 mars, la fièvre semble revenir à la normale, en même temps qu'une amélioration clinique s'ébauche mais le PL si elle est stérile, contient encore plus de 4000 éléments polynucléaires très altérés. De plus le tracé EEG reste très anormal.

Le 23 mars nouvelle poussée thermique à 40° apparaît alors que la PL reste stérile, le 24 mars se déclare une phlébite du MI droit au niveau de la dénudation veineuse. Le lendemain apparaît au même endroit un abcès dont le pus immédiatement étudié montre la présence de levures.

Le traitement est alors modifié. On cesse tout traitement local. Intra Rachidien alors qu'à la pénicilline et la transcycline venue relayer la tifomycine, on rajoute de la mycostatine.

Mais le 27 mars le coma s'aggrave, l'EEG montre des signes de localisation, et le malade nous est envoyé avec l'hypothèse d'une septicémie à candida. Une 2<sup>e</sup> ponction ventriculaire pratiquée le 29. ° était normale.

Signalons qu'en faveur de cette hypothèse malgré l'hémoculture négative, plaidaient déjà, en outre le traitement antibiotique au long cours, un état général qui s'altérait brusquement et des culots urinaires successifs montrant des levures.

A son arrivée dans le service le malade est dans le coma avec hémiparésie gauche persistante alors que la fièvre reste en plateau à 40°.

Il n'existe ni splénomégalie, ni muguet buccal. Cependant la deshydratation est intense, à tel point que le traitement au début a essentiellement consisté en apport liquidien massif, avec de la flabelline à la dose de 5 puis 8 g. par jour.

Un certain nombre d'examens complémentaires sont pratiqués.

Les hémocultures successives restent négatives, la PL montre un LCR stérile mais l'uroculture reste positive au Candida albicans (comme on a pu l'identifier plus tard).

Le 3 avril soit après trois jours d'hospitalisation dans le service, le malade sort progressivement de son coma, mais une ponction occipitale montre encore un liquide contenant 200 éléments (poly altérés).

Le diagnostic de tous ces faits restait donc à faire et posait d'ailleurs des problèmes délicats.

Un fait semble acquis : la méningite à méningocoque : celle-ci est pourtant très particulière étant donné la résistance étonnante du germe.

Les troubles neurologiques peuvent être mis sur le comp-

te de séquelles de cette méningite, en fait les différentes ponctions occipitales, lombaires et les multiples manométries ont rejeté formellement tout blocage.

Un fait a pu troubler un instant les esprits : la découverte au FO de tubercules choroïdiens : l'éventualité d'une méningite tuberculeuse était tentante : finalement ce diagnostic a pu être rejeté et en effet les FO successifs ont montré qu'il ne s'agissait pas de tubercules de BOUCHUT

Quant à la possibilité d'une septicémie à candida, si plusieurs arguments peuvent être retenus en sa faveur, la preuve formelle donnée par l'hémoculture a toujours manqué.

Quoiqu'il en soit dès la découverte des tubercules choroïdiens et dans l'attente d'une preuve contraire, un traitement anti-tuberculeux a été institué. De même que la mycostatine est donnée à la dose de 4.500.000 u.

Cependant le 6 avril alors que la fièvre gravitait autour de 38°, une PL retire pour la première fois un liquide contenant des levures que l'on identifiera plus tard au candida albicans. Par ailleurs les urocultures restent positives au candida albicans et dès ce moment le diagnostic de candidose généralisée avec localisation méningée paraît vraisemblable.

Ce fait fut confirmé les jours suivants par la persistance des levures dans le LCR.

Dès le 11 avril donc, après que l'hypothèse d'une simple souillure soit totalement écartée, le traitement est institué basé sur l'amphotéricine B en perfusion veineuse, à raison de 5 mg. puis 10, puis 15 mg et ainsi de suite jusqu'à 45 mg tous les jours, étant donné la remarquable tolérance du malade tant du point de vue choc que sanguin et rénal.

Cependant le liquide céphalo-rachidien va persister à contenir des levures si bien que le 17 avril, on décide de faire un traitement local à raison de 1 mg. d'amphotéricine intra-rachidienne. Après 5 jours de ce traitement le liquide céphalo-rachidien redevient enfin stérile après plusieurs PL répétées.

Parallèlement l'état général du malade va s'améliorer ainsi que toute la symptomatologie tant neurologique que psychique. Le 22 avril les urines redeviennent aussi stériles.

L'amélioration va ainsi s'accentuer et le 7 mai on arrête le traitement par l'amphotéricine B. Le 9 on arrête aussi cortancyl et mycostatine.

Au moment où nous entreprenons ce travail, alors que tout semblait donc aller pour le mieux, nous apprenons que le malade a fait le 11 mai une nouvelle poussée thermique à 40° et que cette fois une hémoculture a poussé à germe Gram négatif.

Cette observation reste donc inachevée, elle est cependant riche d'enseignement. On y retrouve en effet de façon schématique bien des points de pathogénie que nous retrouverons plus loin, ne serait-ce que pour n'en citer qu'un que le problème de la porte d'entrée où se discute la voie veineuse par l'intermédiaire de l'abcès au niveau de la dénudation ou la voie rachidienne par une inoculation accidentelle; dans tous les cas la voie endogène est ici peu vraisemblable.

Quoiqu'il en soit la survenue de cette nouvelle septicémie va poser de gros problèmes thérapeutiques et le recul nous manque malheureusement pour savoir si malgré toutes les précautions préventives, la septicémie à candida ne va pas rechuter ce qui, on le verra est assez fréquent à la reprise d'un traitement antibiotique.

---

#### IV - LA SEPTICEMIE A CANDIDA

---

##### I - ETIOLOGIE

Avant d'entreprendre l'étude de la maladie, l'anatomie pathologique, la physiopathologie la clinique et enfin son traitement, il convient de rappeler quelques notions générales sur les levures et de préciser la place du genre candida dans la classification générale.

##### A - Morphologie

Nous n'en dirons que quelques mots, elle est bien connue depuis les travaux de Pasteur sur la fermentation alcoolique.

Les levures se présentent sous forme d'une cellule à un seul noyau, ronde ou ovale ou cylindrique, ordinairement de 4 à 6 microns de large et 5 à 6 microns de long.

La plupart d'entre elles se divisent par bourgeonnement.

##### B - Classification

Les levures font partie des champignons qui, avec la classe des bactéries et des algues constituent l'embranchement des Thallophytes.

Parmi les champignons on distingue 4 sous classes :

- myxomycètes
- siphomycètes
- ascomycètes
- basidiomycètes

et les levures font partie de la sous classe des ascomycètes définis par le fait que leur zygote germe en donnant :

- soit directement une sorte de sporange appelé asque
- soit un mycélium diploïde portant de nombreux asques.

##### - Le genre Candida

- a été bien défini par ANSEL et GAUTHIER dans les an-

nales de parasitologie de 1954.

Il s'agit d'un groupe de champignons luviriformes anascosporés, monocellulaires dans les milieux liquides, mais susceptibles dans certains milieux de donner naissance à des formations filamenteuses.

La multiplication végétative se fait par blastospores jamais arthrospores.

Et d'autre part, il existe un pseudo-voire même un véritable mycélium.

Il en existe plusieurs espèces.

- autrefois on en définissait une multitude *C. digitalis*, *C. inguinalise*, etc... selon la partie de l'organisme atteinte.

- Depuis LANGERON une classification rigoureuse a été établie, remaniée par ANSEL et GAUTHIER, basée sur un certain nombre de critères :

- . pouvoir fermentaire vis à vis des sucres,
- . étude de l'assimilation des sucres
- . étude de la dissociation de certains hétérosides
- . assimilation de l'alcool éthylique à 3 %
- . assimilation des composés azotés enfin.

- c'est ainsi qu'on a pu distinguer 23 espèces différentes :

- cependant le caractère pathogène, ce qui nous intéresse ici n'est prouvé essentiellement que pour 5 espèces :

- . *candida albicans*, le plus fréquent,
- . *candida stellatoïdea*
- . *candida tropicalis* et *pseudo-tropicalis*
- . *candida Krusei* et *para-krusei*
- . *candida Guillermondi*

#### C - Techniques d'Etude

Celle ci peut se faire soit par examens directs, soit par cultures.

##### - Les examens directs

Ils sont aisés sur des lésions superficielles, le prélèvement se faisant par vaccinostyle ou écouvillon. L'examen peut être fait sans colorant au microscope ordinaire ou à contraste de phase

On peut cependant s'aider d'un certain nombre de colorants

- solution de Lugol
- Col. de Hotschkiss - Mc - Manus
- Geimsa
- Voire la coloration de Gram.

Enfin on peut aussi être amené à découvrir les levures sur des pièces anatomiques ou des coupes histologiques. Ceci est du domaine de l'anatomie pathologique, on y reviendra.

- Les cultures sont en fait essentielles car les examens précédents ne permettent en aucun cas d'identifier le genre et l'espèce du germe ni d'en définir le caractère pathogène.

- Les cultures se font essentiellement sur milieu de Sabouraud modifié par Langeron, et parfois additionné de pénicilline

- On identifie ainsi le candida sur
  - . la formation de sédiments en milieu liquide
  - . la formation de chlamodospores caractéristiques
  - . la fermentation du glucose ou maltose
  - . assimilation du glucose, maltose, saccharose.

Le tableau ci-joint (Drouhet) nous montre les différentes techniques de différenciation des candidas.

- le caractère pathogène enfin en sera prouvé par l'infection mortelle en 2 à 6 jours du lapin inoculé.

| ES.PÈCE                   | Réponse en<br>4h.<br>sérum+levures | Réponse en 24 heures<br>m i l i e u x |                                                          |                               |   | Auxanogramme du<br>carbone |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------|---|----------------------------|---|---|----|---|---|---|---|---|---|---|---|
|                           |                                    | P.C.B.<br>chlamidos-<br>pores +       | Sabouraud<br>+ actidione<br>croissance +<br>inhibition O | Sabouraud<br>+<br>Tétrazolium | G | M                          | L | S | Ga | R |   |   |   |   |   |   |   |
|                           | 4h à 37° fila-<br>mentation +      |                                       |                                                          |                               |   |                            |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |
| C. albicans               | +                                  | +                                     | +                                                        | blanc                         | + | +                          | 0 | + | +  | + | 0 | + | + | + | 0 | 0 | 0 |
| C. stellatoïdes           | 0                                  | 0                                     | +                                                        | rose                          | + | +                          | 0 | 0 | +  | + | 0 | 0 | + | + | 0 | 0 | 0 |
| C; tropicalis             | 0                                  | 0                                     | 0                                                        | rouge violet                  | + | +                          | 0 | 0 | +  | + | 0 | + | + | + | 0 | 0 | 0 |
| C. pseudotrophi-<br>calis | 0                                  | 0                                     | +                                                        | rose                          | + | +                          | 0 | 0 | +  | + | 0 | + | + | + | 0 | 0 | 0 |
| C guillemondi             | 0                                  | 0                                     | +                                                        | rouge                         | + | +                          | 0 | 0 | +  | + | 0 | 0 | + | + | 0 | 0 | 0 |
| C. kusei                  | 0                                  | 0                                     | 0                                                        | blanc                         | + | +                          | 0 | 0 | +  | + | 0 | 0 | + | + | 0 | 0 | 0 |
| C. parakiusée             | 0                                  | 0                                     | 0                                                        | rose rouge                    | + | +                          | 0 | 0 | +  | + | 0 | 0 | + | + | 0 | 0 | 0 |
| C. reylanoïdes            | 0                                  | 0                                     | +                                                        | blanc                         | + | +                          | 0 | 0 | +  | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

G = Glucose    M = Maltose    L = Lactose    S = Saccharose

Ga = Galactose    R = Raffinose

(DROUHET, Montpellier Médical)

## II - ANATOMIE - PATHOLOGIQUE

Comme nous allons le voir, les lésions observées lors d'infections à candida sont dans l'ensemble assez monomorphes.

Deux types de lésions peuvent se voir selon le type de viscère atteint :

- Lorsqu'il s'agit d'une muqueuse, telle une muqueuse digestive on peut constater que celle-ci est très rouge, d'aspect congestif sans ulcération macroscopique, recouverte de nombreuses fausses membranes adhérentes, blanches, très épaisses.

A l'examen histologique d'une coupe, on constate par contre l'ulcération très nette de cette muqueuse, remplacée par les fausses membranes remplies de filaments mycéliens et de spores, qui s'étendent jusque dans la musculature.

- Au niveau d'un viscère plein par contre, tel le rein on constate une dissémination tant en surface qu'en profondeur de granulations blanches de la grosseur d'une tête d'épingle, alors que l'organe est augmenté de volume, bosselé.

Ces lésions correspondent histologiquement au granulome inflammatoire, lésion princeps de la maladie.

MM. DEBRE et coll. ont constaté que ce granulome évoluait par trois stades de maturation :

- le premier, où l'on observe d'abord un groupement, autour d'un filament mycélien et de quelques spores, d'un petit nombre de cellules inflammatoires.

- le deuxième où il se forme un assemblage de cellules inflammatoires mononucléés et polynucléés, alors que de nombreux filaments mycéliens sont visibles du centre vers la périphérie.

- enfin au dernier stade, il se produit une nécrose centrale pauvre en éléments cellulaires, riches en filaments mycéliens :

une couche moyenne contient des éléments cellulaires inflammatoires,

. et la couche externe associe du mycélium et des hématies.

Ces granulomes siègent le plus souvent au voisinage des vaisseaux et l'on peut parfois constater histologiquement des lésions d'endo-vascularite mycosique typique responsables des embolies septiques.

Certains auteurs (R. HABIR) ont voulu caractériser un stade évolutif de la maladie mycosique suivant l'aspect du granulome.

S'il paraît en effet vraisemblable que la constatation d'abcès métastatiques du cerveau ou même sous-cutanés signifie la confluence de multiples granulomes arrivés à un même stade de nécrose, par contre, si l'on se rapporte à l'observation de Lelon et Coll. ceux-ci constatent au niveau du myocarde des granulomes d'âge différents en des endroits très voisins.

Il semble donc difficile de vouloir définir un stade évolutif précis dans ces conditions, d'autant que l'abcès constitué peut aussi être considéré comme l'aboutissant de la nécrose, de tous les granulomes voisins sans pour cela que celle-ci se soit produit dans le même temps.

Quoiqu'il en soit ces lésions expliquent parfaitement :

- d'une part la propagation possible en profondeur du muguet à partir d'un foyer local bucco-pharyngé par exemple,
- d'autre part, l'extension par voie lymphatique ou sanguine et la possibilité de formes cliniques différentes :
  - . septicémiques pures
  - . mais aussi septico-pyo-hémique de la maladie.

### III - PATHOGENIE

Les candidas se trouvent chez de nombreux sujets sains à l'état saprophyte des muqueuses et des téguments.

On a en effet retrouvé lors de prélèvements systématiques près de 8 % de sujets sains porteurs de candidas.

Le *Candida Albicans* présente cependant quelques particularités en ce sens que contrairement aux autres espèces :

- d'une part, il n'est un saprophyte que des muqueuses sa présence sur la peau étant pathologique,

- d'autre part, il est le seul champignon endogène trouvé uniquement chez l'homme ou l'animal et non dans la nature.

Quoiqu'il en soit, ce saprophyte habituel de l'homme, pour des raisons et des circonstances particulières, va devenir pathogène au point que Drouhet a pu dire : "Ils sont des germes potentiellement pathogènes en fonction uniquement des conditions de terrain".

Ce sont ces conditions que nous allons envisager étudiant :

- d'une part les circonstances favorisantes
- d'autre part la porte d'entrée possible.

#### 1 - Les circonstances favorisantes

Deux grands ordres de facteurs entrent en jeu :

- d'une part le terrain
- d'autre part l'action des thérapeutiques modernes.

a) - Les traitements actuels sont dominés par les antibiotiques :

#### A - Les antibiotiques

Leur responsabilité est reconnue par un accord unanime des auteurs :

- leur rôle est en effet facilement prouvé par :

- la multiplication évidente des infections à le-

vures, depuis l'accroissement de l'antibiothérapie massive et prolongée.

. On a en effet constaté que si 8 % des sujets sains étaient porteurs de candidas saprophytes, on en trouvait 25 % chez des malades en sana, et 40 % parmi les sujets traités par une antibiothérapie à large spectre.

. De même BALEX, pratiquant 900 prélèvements chez des prostituées prenant de façon plus ou moins continue des cyclines, constate des résultats positifs dans 50 % des cas.

- Les recherches expérimentales confirment encore leur responsabilité.

Citons les travaux de PAPENFORT en 51, de SELIGMANN de BROWN et HAZEN en 53, et plus récemment de GRACIANS KI et DELAPORTE en 56.

Sans apporter une preuve formelle de l'effet stimulant des antibiotiques in vitro, il apparaît que l'administration d'antibiotiques à l'animal vivant aggrave l'infection à candida.

Un bel exemple en est donné par les expériences de STERNBERG et ses coll.

Ils injectent des candidas dans l'estomac de souris et leur donne 3 jours après des antibiotiques, déclenchant ainsi une candidose généralisée .

- quant à nos observations de la clinique des maladies infectieuses, il n'en est pas un où le malade n'ait pas reçu une antibiothérapie importante et prolongée.

- mais comme l'ont dit MEADS et ROWE en 51 (cités par DEBRE en 57), " le seul fait qui en définitive paraisse bien établi est que chez l'homme, l'administration d'antibiotiques est suivie de la multiplication des levures de la cavité buccale. "

En effet :

- Si la responsabilité des antibiotiques paraît certaine le mécanisme par lequel il provoquent cette pullulation des candidas reste très discutée.

C'est ainsi qu'on a incriminé :

- une action directe de l'antibiotique sur les levures :

. on n'a pu prouver ce fait in vitro que pour la chloré-

tétracycline alors qu'aucun résultat positif n'a pu être démontré pour des antibiotiques dont la responsabilité dans l'éclosion d'une candidose est indiscutable.

. Chez la souris par contre, SELIGMAN, BROWN et coll. ont prouvé l'augmentation de la virulence du germe par injection simultanée de candidas et d'antibiotiques intra-péritonéaux.

On reste cependant loin des conditions de survenue d'une candidose chez l'homme.

Et cette action directe sur les levures reste finalement à démontrer :

■ - Un facteur par contre est plus vraisemblable : C'est la rupture de l'équilibre myco-bactérien et sa conséquence : la sélection de germes avec exaltation des micro-organismes antibiorésistants, dont les candidas.

Il semble en effet que l'élimination des bactéries entrant normalement en compétition avec les levures pour l'utilisation de substances propres à leur croissance, permette ainsi cette multiplication (ZIMMERMANN).

■ - Les antibiotiques peuvent enfin agir d'une 3<sup>ème</sup> façon : c'est-à-dire par l'intermédiaire d'une carence en vitamines du groupe B, celle-ci étant due à l'élimination des bactéries intestinales utiles à la synthèse ou à l'utilisation de ces vitamines.

Selon HARRIS une telle carence entraîne une diminution de la résistance tissulaire locale permettant ainsi la pénétration des candidas qui sont incapables de franchir une muqueuse saine.

Certains auteurs cependant estiment que la prise de vitamines du groupe B par les malades traités par les antibiotiques ne modifie pas l'incidence des candidoses

- La nature de l'antibiotique, sa voie d'introduction, la durée du traitement sont encore des facteurs à discuter.

La nature de l'antibiotique :

Les antibiotiques les plus responsables sont essentiellement ceux à large spectre : les cyclines, la chloromycine et la flabelline sont des antibiotiques tout aussi responsables lorsqu'ils sont prescrit à fortes doses.

Ce qui semble compter essentiellement en fait c'est l'association d'antibiotiques couvrant un très large spectre.

DROUHET en 1957, fait état d'une série de 34 malades pour lesquels les formes les plus sévères touchaient ceux qui avaient le privilège d'une antibiothérapie associée, à très large spectre.

A la clinique des maladies infectieuses, tous nos malades étaient traités par une antibiothérapie massive basée sur la pénicilline, la flabelline ou la streptomycine, la majorité d'entre eux en effet présentaient comme maladie primaire une staphylococcémie sévère.

- La voie d'introduction de l'antibiotique a peu d'importance. En effet même en cas d'injection parentérale, on obtient une élimination biliaire et intestinale.

- Par contre la durée du traitement a un rôle essentiel. Il est en effet exceptionnel de voir survenir une septicémie à candida dans les lers jours d'un traitement antibiotique.

E En ce qui nous concerne, en dehors des 2 malades qui sont arrivés dans le service directement pour une candidose généralisée, la durée d'apparition la plus courte après le début du traitement a été de 10 jours, encore qu'il s'agissait d'une leucose aiguë traitée déjà depuis deux mois par une antibiothérapie multiple avant que le malade n'arrive dans le service.

Pour les autres cas, on peut considérer que la durée moyenne est d'environ trois semaines.

## B - Les corticoïdes

Les corticoïdes aussi favorisent l'éclosion des candidoses de nombreux travaux ont déjà démontré le rôle favorisant de la cortisone et de l'ACTH (DAEDELLE, KLIGMANN, SCHERR, ...)

Là encore le mécanisme reste discuté :

Suppression des réponses de l'organisme à l'inflammation (ZIMMERMANN)

Blocage du système réticulo-endothélial par la cortisone (LEVY et COHEN).

C. Les antimétabolites enfin ont aussi un rôle prépondérant.

J. BERNARD et MATHE en 1955 en ont évoqué déjà le rôle dans les hémopathies malignes.

FARBER en 1953 publie une statistique de 11 monilia-ses sur un groupe de 175 enfants traités par des antimétabolites alors qu'il n'avait observé aucun cas avant cette thérapeutique.

Tels sont donc les multiples facteurs thérapeutiques susceptibles de favoriser l'éclosion d'une candidose généralisée.

b) - A ceci s'ajoute un fait capital : la notion de terrain

A - Le sexe ne semble par jouer de rôle essentiel encore que l'homme soit semble-t-il plus sensible que la femme.

Sur nos 13 malades 10 sont des hommes.

B - L'âge par contre est capital

Si la septicémie à candida n'est plus en effet strictement du domaine de la pédiatrie, les circonstances qui font éclore aujourd'hui la maladie chez l'adulte ont accru parallèlement sa fréquence chez l'enfant qui reste donc encore et de loin le plus souvent atteint.

Cependant, ne fait pas qui veut une septicémie, quelque soit l'âge, même porteur d'une candidose localisée. Ceci nous amène à envisager le facteur essentiel :

C - L'état général du malade

La condition essentielle est en effet, avec l'antibiothérapie qu'on a vu, le fléchissement grave de l'état général.

Chez le nourrisson en effet, particulièrement sensible, C'est le prématuré, le débile, l'athrepsique qui seront atteints

Chez l'adulte, sont vulnérables les sujets présentant une altération grave de l'état général quelle qu'en soit la cause :

Il faut souligner ici le rôle majeur joué en ce sens par :

- les hémopathies malignes (J. BERNARD, et MATHE - 1955).

- les cancers de quelle nature qu'ils soient

Ces deux derniers cas ayant été particulièrement illustrés on l'a vu par 2 de nos observations.

- des septicémies à germes banaux mais plus particulièrement à staphylocoques. 7 de nos malades présentaient une staphylococcémie primitive ou même secondaire, la candidose réalisant alors la 3<sup>e</sup> complication et alors malheureusement toujours la dernière . . . . .

- des dénutritions, des carences de tous ordres, des éthyliques, rappelons ici les travaux de RICHET et DROUHET qui mettent l'accent sur le rôle essentiel joué par la dénutrition et la carence protidique, chez deux de leurs malades suivis pour une anurie grave.

D - Dans le cadre du terrain rappelons enfin le facteur endocrinien. Ce dernier a été soupçonné devant la coïncidence d'une candidose généralisée et d'une hypoparathyroïdie dans 10 cas (SALUSEN 53), d'une maladie d'Addison, 1 cas (WINTER 55) d'une hypothyroïdie dans un cas (SCHECHER 55) 2 diabètes (DROUHET 57).

Ce dernier constate enfin l'augmentation de 5 à 30 % des candidoses vaginales lors des 4 derniers mois de la grossesse, mettant ainsi l'accent sur le rôle de certains facteurs endocriniens.

c).- Tels sont donc les différents éléments pouvant amener l'éclosion d'une septicémie à candida.

Cependant, si l'on considère le nombre de malades qui présentent :

- soit un traitement prolongé aux antibiotiques ou aux corticoïdes,

- soit une altération grave de l'état général

sans pour cela qu'ils fassent une candidose généralisée, ceci amène à la conclusion suivante : Pour entraîner une septicémie à candida, la conjonction de plusieurs facteurs est nécessaire, même si l'un de ceux-ci paraît dominer de façon considérable :

ici l'altération de l'E.G.

là l'antibiothérapie

2 - Il reste enfin à envisager le problème de la porte d'entrée

a) La porte d'entrée ENDOGENE

Elle est certaine et reste certainement la plus fréquente.

Un muguet buccal, la prolifération de levures bronchiques, ou intestinales ou même cutanée, sont le plus souvent le point de départ d'une candidose, la dissémination se faisant à partir d'un granulome juxta-capillaire.

L'origine endogène n'est pourtant pas la seule :

b) La porte d'entrée EXOGENE

En effet est loin d'être exceptionnelle.

Il suffit de rappeler les lers cas cités chez des morphomanes par inoculation accidentelle d'une candidose cutanée.

On peut à ce sujet retenir le caractère prédisposant de la toxicomanie par la vulnérabilité de l'état général qu'elle entraîne. (Y. POLYAES, WICKLER, WILLIAMS, EMONDS.)

De nombreux cas d'inoculation accidentelle intra-rachidienne ont aussi été décrits.

C'est vraisemblablement le cas de notre dernier malade cité plus haut, admis dans le service pour MCS avec séquelles psychiques qui présentait une candidose cutanée, et pour lequel on a trouvé des levures dans le LCR à plusieurs reprises alors que plusieurs PL pratiquées avant étaient restées stériles.

Signalons encore, à l'appui de cette thèse, la publication de CONNET sur la contamination d'un cathéter de la V. fémorale ayant entraîné une thrombo-phlébite à candida d'évolution mortelle.

DUHIG et MEADS citent aussi 4 septicémies chez des nourrissons traités par des perfusions IV.

Dans leur article, enfin, LOURIA et STIFF citent sur 25 endocardites à candidas 19 fois un accès direct du candida dans le torrent sanguin soit par IV, cathéter, soit par intervention cardiaque. et d'autre part, sur 29 candidoses généralisées, 23 avaient un cathéter à demeure ou des injections IV répétées.

Pour notre part, à la clinique des maladies infectieuses, on retrouve sur toutes nos observations un cathéter ou une perfusion IV.

D'autre part sur 6 cultures de cathéter, 4 étaient bourrées de levures, alors qu'un seul de ces 4 malades présentait une candidose localisée susceptible de réaliser une porte d'entrée endogène possible.

Dans tous ces cas, le cathéter était en place depuis au moins 15 jours.

Cette porte d'entrée exogène peut s'expliquer de 2 façons

- d'une part, la faute d'aseptie au moment de la pose du cathéter ou de la perfusion : le cathéter est alors contaminé par un candida saprophyte de la peau, ou à partir d'une candidose cutanée préexistante s'il s'agit d'un candida albicans.

- d'autre part la mauvaise stérilisation des matériels de perfusion. Ceux-ci sont en effet livrés dans des sachets de plastique étanche, et il semble en effet que leur stérilisation si elle n'est pas mal faite, n'en n'est vraisemblablement pas assez poussée pour détruire les levures.

On peut en effet constater un fait curieux qui s'est produit en Septembre 1960, à la clinique des maladies infectieuses.

Dans le même espace de 3 jours, il est apparu une efflorescence d'hyperthermie à 40 avec frissons chez des malades soignés dans des salles différentes, par un personnel infirmier différent. Des hémocultures ont été faites, deux d'entre elles sont revenues positives à candidas de même que l'un des cathéters que l'on avait mis en culture.

Un troisième malade a présenté une rechute de staphylococcémie alors que pour deux autres malades ce ne fut qu'une poussée thermique spontanément résolutive.

La culture de ces deux derniers cathéters n'ayant pu être faite il est difficile de dire s'ils étaient contaminés par du candida.

Mais les deux malades dont il s'agit étaient, l'un convalescent d'une streptococcémie guérie, l'autre hospitalisé pour un simple contrôle après une tuberculose pulmonaire stabilisée, ce dernier ne recevant que du PAS dans sa perfusion.

Il n'est donc pas impossible de penser que si ces deux malades avaient présenté des conditions favorables à l'éclosion d'une candidose généralisée, ils l'eussent fait à ce moment là.

Quoiqu'il en soit ceci souligne l'intérêt fondamental qu'il doit y avoir dans l'aseptie rigoureuse, indispensable lors de la pose d'un cathéter ou d'une perfusion surtout si on est amené à la laisser longtemps.

Rappelons en effet ici l'observation n° 10 ou il a suffi

d'une introduction accidentelle d'un candida chez un sujet soumis à une antibiothérapie importante pour déclencher la maladie.

---



#### IV - ETUDE CLINIQUE

La "séméiologie de la septicémie à candida est remarquable par sa pauvreté".

Tels sont les termes mêmes de DROUHET et RICHET dans leur récent article de 1959. C'est assez dire les difficultés avec lesquelles ce diagnostic est posé.

Ce dernier repose finalement sur l'hémoculture encore que des erreurs sont encore possibles du fait :

- d'une part que bien des hémocultures positives ne traduisent que des bactériémies transitoires (DEBRE - LELONG 53).
- d'autre part que bien des septicémies authentiques évoluent sans que l'on puisse obtenir une seule hémoculture positive.

I - Dans la majorité des cas, de surcroît, le processus septicémique "venant s'inscrire en surimpression d'une maladie primitive grave polytraitée l'intrication des symptômes apporte une difficulté supplémentaire à leur analyse (VIC DUPONT).

1 - La fièvre est l'élément essentiel, le signe le plus constant

Le plus souvent c'est une élévation brutale de la température avec frissons, c'est le cas de 9 de nos observations.

LOURIA et STIFF pourtant décrivent différents types de fièvre :

- à type souvent rémittent, avec élévation le soir et température subnormale le matin et la journée.
- parfois deux clochers thermiques, un le soir, un le matin.
- parfois des périodes de 3 à 4 jours  $\pm$  apyrétiques sans que corresponde parallèlement une amélioration.

Quoiqu'il en soit c'est un signe capital, c'est lui en effet qui conduit à faire pratiquer une hémoculture, clé du diagnostic.

2 - Des frissons intenses accompagnent souvent cette poussée thermique. Ce fut du moins le cas dans toutes nos observations.

LOURIA et STIFF ne retrouvent ce signe que dans 24 % des cas au cours d'un récent travail sur 29. cas.

3 - Un problème reste important : existe-t-il ou non une splénomégalie ?

Dans sa thèse, sur l'observation d'une forme septicémique pure, survenue à la 4<sup>e</sup> semaine d'un accouchement compliqué, D. RABOT a constaté une splénomégalie importante.

Dans leurs statistiques, LOURIA et STIFF ne retrouvent par contre aucune hypertrophie de la rate parmi leurs 29 observations.

C'est aussi notre conclusion après les 13 cas observés à la clinique des maladies infectieuses, exception faite évidemment des cas où une splénomégalie était pré-existante qu'il s'agisse d'une cirrhose, d'une hémopathie qu'il s'agisse enfin d'une septicémie à germes banaux.

4 - En ce qui concerne la biologie :

a) - La formule sanguine est très variable :

- Pour NEZELOFF et SARRAUT il s'agit d'une hyperleucocytose à polynucléose.

- Pour LOURIA et STIFF la leucocytose est fréquente et variable.

- Pour DEBRE et LELONG, il s'agit d'une leucocytose avec lymphomonocytose.

Quant à la majorité de nos observations, elles s'accompagnaient d'une hyper leucocytose à polynucléose élevée et l'on peut considérer qu'elles étaient bien dues à l'infection mycosique étant donné que la maladie préexistante, le plus souvent une infection à staphylocoque, était guérie cliniquement et biologiquement au moment de la survenue de la complication.

Ailleurs pourtant la formule sanguine peut rester strictement normale.

b) - D'autres examens biologiques ont été étudiés en particulier par LOURIA et STIFF :

- l'électrophorèse : elle fut étudiée sur 7 sujets et n'ap-

porta guère de résultats concluants

- l'agglutination a été pratiquée sur 3 sujets elle est aussi d'interprétation délicate.

- quand aux tests cutanés ils n'ont été pratiqués ni par LOURIA et STIFF ni par nous, étant donné la fréquence des résultats positifs en dehors de toute manifestation pathologique.

5 - Chez le nourrisson le tableau clinique est beaucoup plus complexe :

- anorexie, vomissements et diarrhée sont contemporains de la brutale élévation thermique.

- Chez le débile, le prématuré, une hypothermie brutale et inexpliquée peut survenir.

C'est dire la complexité d'un diagnostic pourtant capital car en l'absence de traitement immédiat, des signes de gravité vont vite apparaître : pâleur cyanique, hématémèse, moelona, hépato-splénomégalie.

6 - Quoiqu'il en soit, on assiste toujours à une atteinte profonde de l'état général et devant une coalition de facteurs parmi lesquels la découverte d'un muguet buccal revêt évidemment une importance capitale c'est systématiquement que l'on devra soupçonner la septicémie à candida.

II - En l'absence de traitement des localisations secondaires vont survenir, il faudra d'ailleurs les rechercher systématiquement car elles sont le plus souvent latentes.

Ailleurs cependant ces localisations secondaires sont dominantes et donnent à la maladie une physionomie particulière.

1 - Envisageons d'emblée les manifestations digestives ; caractérisées par de la dysphagie, de la diarrhée profuse et sanglante elles sont en effet bien plus souvent à l'origine des septicémies à candida plutôt que leur conséquence.

NEZELOFF d'ailleurs a montré dans deux de ces observations l'existence de larges ulcérations intestinales avec de nombreuses images d'effraction vasculaires.

## 2 - Les abcès sous-cutanés

Leur évolution subaiguë se fait spontanément vers la fistulisation, la ponction ou l'incision de ces abcès met en évi-

dence un pus brunâtre où il n'existe pas de germe mais des levures, du mycélium et des spores.

Dans l'une de nos observations un abcès s'était formé le long d'une veine perfusée et cet abcès a été reconnu formellement comme étant à l'origine de la septicémie.

Pour DEBRE et LELONG cependant les abcès sont généralement considérés comme une suppuration métastatique, témoin d'une infection généralisée de nature hématogène.

Ils sont alors une preuve indirecte de la septicémie en l'absence d'une hémoculture positive et la dernière de nos 13 observations semble apporter la confirmation de cette thèse.

3 - L'élimination urinaire des levures pose aussi certains problèmes : cette élimination est en effet fréquente au cours d'une candidose généralisée :

- il s'agit alors le plus souvent d'une élimination simple des levures par le rein.

- ailleurs au contraire il s'agit mais plus rarement d'une véritable pyurie à candida avec leucocyturie considérable.

On a même décrit au cours d'un tel tableau une anurie par blocage tubulaire (TAYLOR, RUNDLE).

Ces manifestations urinaires qui s'inscrivent le plus souvent, nous l'avons dit dans le cadre d'une septicémie reconnue peuvent être ailleurs la seule manifestation de la diffusion mycosique : ce fut le cas d'une observation de DEBRE et LELONG mais il faut citer aussi l'observation de VERGEZ et SIMON (1953) où les auteurs ont vu survenir dans les suites d'une appendicectomie chez un enfant de 18 mois un muguet buccal, avec quelques jours plus tard une pyurie importante à candida, celle-ci était le témoin d'une pyonéphrose ayant nécessité une néphrectomie. Enfin DROUHET dans sa thèse en 1956 cite le cas d'un nourrisson ayant présenté plusieurs uro-cultures positives à candida sans autre localisation et chez lequel l'autopsie a permis de retrouver de multiples abcès rénaux.

4 - Les manifestations pulmonaires, sont rares dans l'ensemble.

DEBRE et LELONG ne décrivent que 2 cas irréfutables de métastases hématogène au niveau de l'appareil respiratoire.

NEZELOFF sur 6 observations de candidoses mortelles,

ne retrouve de lésions d'endocardite pulmonaire mycosique que dans un seul cas.

Un seul de nos malades quant à nous, a présenté une toux sèche avec point de côté et foyer pulmonaire clinique et radiologique au 2<sup>e</sup> jour d'une septicémie à candida.

Les deux localisations qui nous restent à étudier sont beaucoup plus rares, heureusement d'ailleurs, étant donné la gravité extrême de leur pronostic : il s'agit ; des manifestations nerveuses et des manifestations cardiaques.

### 5 - Les localisations neurologiques.

Elles sont de deux sortes :

#### - les méningites :

Elles réalisent un syndrome méningé subaiguë. Le liquide céphalo-rachidien peut être clair ou purulent, il contient des lymphocytes et des polynucléaires. L'albumine est augmentée alors que sucre et chlorures sont abaissés.

Le diagnostic est difficile et repose finalement uniquement sur la découverte du germe dans le LCR.

Le pronostic est grave sans toutefois être toujours mortel comme l'illustre la guérison complète et définitive du nourrisson de 1 mois 1/2 qui a fait l'objet d'un article de DEBRE et LE-LONG en 1957.

- Les encéphalites sont par contre de pronostic redoutable.

Leur diagnostic est délicat car elles peuvent en imposer pour une tumeur cérébrale avec obnubilation et coma puis signes de localisation avec oedème du FO.

Tous signes amenant à pratiquer une ponction ventriculaire, l'examen du liquide faisant alors bien souvent le diagnostic.

Nous pouvons citer ici les travaux de CLAYET VAROT au sujet de 2 formes anatomo-cliniques sans aucun signe de septicémie, celle-ci ayant cependant été confirmée par l'autopsie.

Pourtant c'est le plus souvent dans le cadre d'un tableau septicémique que l'on observe le plus d'atteintes cérébrales, mais cette localisation n'est alors pas dominante et n'est bien souvent qu'une découverte d'autopsie (BROWN et coll. J.A.M.A. 1953).

Par ailleurs les granulations responsables des lésions peuvent obturer l'épendyme réalisant un syndrome de blocage et des lésions vasculaires cérébrales sont possibles.

#### 6- L'atteinte cardiaque

Rarissime, puisque l'on n'en dénombre que quelques dizaines dans le monde (DEPARIS et MANIGAND) ces atteintes cardiaques sont pourtant extrêmement graves.

- L'atteinte cardiaque touche souvent les 3 tuniques comme nous le dit ROBINEAU dans sa thèse, cependant l'atteinte myocardique est dépourvue d'expression clinique et toujours de découverte d'autopsie; De même l'atteinte péricardique ne fait sa preuve que par la découverte du candida dans l'épanchement, or ce fait est exceptionnel.

- C'est donc surtout l'atteinte de l'endocarde qui nous retiendra le plus, elle est révélée le plus souvent par de la fièvre, des frissons, l'altération de l'état général, parfois par des douleurs abdominales intenses, voire même par des signes de défaillance cardiaque dès cette période. Ailleurs enfin par une embolie artérielle, cérébrale, (WICKLER) ou périphérique (CAPLAN).

- Quoiqu'il en soit les signes sont ceux d'une endocardite subaiguë.

La fièvre est irrégulière, les signes valvulaires sont souvent évidents, il existe souvent un purpura cutané ou muqueux (DEPARIS). La rate est hypertrophiée dans environ 50 % des cas. On a pu même signaler des nodosités comparable à celles de l'endocardite d'Osler.

- La biologie reste aussi comparable à celle d'une endocardite subaiguë.

Ainsi le diagnostic différentiel reste très délicat : il est basé uniquement sur les résultats de l'hémoculture, l'existence de facteurs favorisants ou d'un foyer mycosique n'étant que les signes de présomption.

Le pronostic enfin est des plus sombres : l'évolution en effet est toujours fatale non pas tant par la survenue de lésions viscérales disséminées que surtout par les embolies artérielles, accident évolutif le plus fréquent, et la défaillance cardiaque.

Telles sont donc les différentes manifestations cliniques des septicémies à candida.

## V - PRONOSTIC

Le pronostic des candidoses généralisées s'est largement amélioré ces dernières années.

En effet l'évolution était auparavant le plus souvent fatale alors que l'apparition de la mycostatine puis de l'amphotéricine B permet actuellement un grand nombre de guérisons.

Le pronostic de cette maladie doit cependant toujours rester réservé : il ne faut en effet pas perdre de vue :

1 - d'une part qu'il s'agit là d'une complication survenant au cours d'une maladie elle-même souvent grave pouvant à elle seule provoquer l'exitus : les hémopathies malignes et les néoplasies en particulier,

2 - D'autre part que la diversité des formes cliniques de la maladie fait opposer deux ordres de formes au pronostic totalement différent.

A - Certaines en effet guérissent très facilement par le simple arrêt de l'antibiothérapie et de la corticothérapie et la mise en oeuvre d'un traitement par la mycostatine.

Il s'agit là vraisemblablement de forme septicémique pratiquement pure pour lequel le mycostatine qui ne franchit généralement pas la barrière intestinale n'a agi que par stérilisation de l'éventuelle porte d'entrée que pouvait représenter le tube digestif.

- d'autres au contraire sont rebelles à la mycostatine et même avec l'amphotéricine B on ne peut être assuré du succès thérapeutique : il s'agit là en effet de formes avec localisations viscérales profondes, granulomateuses. L'expérimentation et les succès thérapeutiques déjà obtenus permettent d'affirmer l'efficacité de l'amphotéricine B sur certaines de ces formes. Ce n'est malheureusement pas toujours le cas en particulier les endocardites. D'autre part, cette thérapeutique est dangereuse par elle-même, responsable chez certains sujets au terrain très altéré de chocs avec collapsus irréversible, réduisant d'autant le pourcentage des guérisons

---

## VI - DIAGNOSTIC

Le diagnostic positif ne nous retiendra pas beaucoup : nous en avons en effet entrevue les grandes lignes tout au long de cette étude.

1 - le diagnostic clinique est donc extrêmement délicat. Aucun signe ne permet d'affirmer formellement la candidose généralisée et tous les éléments que l'on peut retenir ne sont que des présomptions qu'il faudra confirmer par l'hémoculture.

2 - C'est en effet le laboratoire seul qui fera le diagnostic.

a) - L'hémoculture en est l'élément essentiel encore faut-il que l'on retrouve le germe à plusieurs reprises; il pourrait s'agir en effet d'une simple bactériémie transitoire.

b) - Cependant lorsque l'hémoculture reste négative et que les présomptions de septicémie à candida sont suffisamment grandes, le laboratoire peut apporter encore le diagnostic par d'autres examens :

- l'état du liquide céphalo-rachidien notamment, mais surtout les uro-cultures qui si elles sont positives à candida de façon répétées sont un gros argument en faveur du diagnostic. DROUHET dit à ce propos en effet : " la présence de levure dans les urines au cours d'un état septicémique dans tous les cas où peut être éliminé une souillure imputable à l'existence simultanée de balano-posthite, d'urethrite ou de vaginite à candida, peut être considéré comme une preuve formelle du passage de candida, dans le sang et d'élimination rénale "

3 - Le diagnostic histologique est l'ultime recours.

Nous en avons établi les différents critères au chapitre de l'anatomie pathologique.

Quant au diagnostic des différentes espèces de candida, nous en avons de même entrevu les grandes lignes au chapitre de la bactériologie.

---

## VII - TRAITEMENT

Le traitement comprend deux grands chapitres : le traitement curatif et le traitement préventif :

### I - Le traitement préventif

Il est essentiel et doit retenir toute notre attention, il est basé sur un certain nombre de précautions élémentaires qu'il est indispensable de prendre dès qu'il s'agit de traiter une maladie grave par une antibiothérapie, une corticothérapie de façon prolongée et ce d'autant plus si l'état général du malade est déficient.

Ces précautions comportent avant tout les diverses thérapeutiques visant à améliorer l'état général :

1 - qu'il s'agisse de règles hygiéno-diététique, de transfusion ou surtout de vitaminothérapie voire même rééquilibration hydro-électrolytique

2 - La stérilisation rigoureuse du matériel de perfusion : cathéter ou tubulure.

3 - l'asepsie la plus stricte lors de la pose de ce matériel de perfusion.

4 - le choix le plus adéquat possible de l'antibiothérapie basé autant que faire se peut sur un antibiogramme évitant ainsi l'emploi inconsidéré d'antibiotiques à large spectre qui peuvent ne pas être indispensables.

5 - la prévention enfin de la prolifération des levures dans le tube digestif par l'emploi : certes des ferments lactiques, toujours bien tolérés mais surtout des antifongiques : ceux ci sont dominés par le mycostatine.

La mycostatine à dose préventive est donnée à la dose moyenne de 6 à 12 comprimés par jour.

### II - Le traitement curatif : Il comporte lui aussi différents temps :

1 - supprimer au maximum les facteurs favorisant en

particulier l'antibiothérapie et les corticoïdes.

2 - tenter au maximum d'améliorer l'état général,

3 - recourir enfin au traitement spécifique que sont la mycostatine et l'amphotéricine B.

a) la mycostatine

On en a déjà vu le rôle préventif et son action possible directement curatrice sur certaines septicémies. On peut donner jusqu'à 12 comprimés de mycostatine par jour.

b) - l'amphotéricine B

est en fait le traitement actuel le plus actif. On peut le prescrire par voie orale à raison de deux à 4 grammes par jour, chez l'adulte, de 0,4 g par kg. chez l'enfant. DROUHET cite ainsi quelques cas de guérisons.

Cependant c'est la voie veineuse qui est le plus souvent employée. La mauvaise tolérance à ce médicament fait que l'on utilise des perfusions lentes de 6 à 8 heures à raison de une tous les deux jours étant donné l'élimination lente du médicament.

Les doses seront faibles au début de l'ordre de 1/4 de milligramme par kg. pour atteindre un maximum de 1 mg par kg.

La tolérance est variable selon les sujets, selon surtout le terrain sur lequel il est institué. Cependant celle-ci semble s'améliorer après quelques perfusions.

Un certain nombre d'accidents sont ainsi à craindre :

1 - avant tout le choc : il peut être brutal parfois irréversible. On essaye donc de la prévenir par l'association de phénergan et d'hémi-succinate d'hydrocortisone.

2 - deux ordres d'accidents encore peuvent survenir moins graves cependant car transitoire et rétrocedant à l'arrêt du traitement : élévation parfois élevée de l'urée sanguine pouvant atteindre 2 gr. . Anémie, granulopénie, lentement régressive.

La durée du traitement est très variable selon les sujets il a suffi de deux perfusions pour l'un de nos malades pour un autre le traitement a duré 15 jours.

4 - Il faut envisager enfin certains traitements locaux qui ne manquent pas d'intérêt : citons à ce propos :

- d'une part le traitement des formes méningées par de l'amphotéricine intra-rachidienne. C'est le cas du malade objet de notre dernière observation qui, a guéri après 5 injections intra-rachidienne d'amphotéricine B (1 mg. à chaque fois)

- mais aussi parfois des interventions chirurgicales visant à supprimer un foyer mycosique que l'amphotéricine seule ne peut stériliser :

- a) - Il convient de rappeler ici l'observation de Kay et Coll. sur la seule guérison d'endocardite subaiguë à candida chez un homme de 28 ans traité pour une endocardite bactérienne à streptocoque greffé sur une maladie de Roger : les traitements médicaux étant restés négatifs une intervention chirurgicale a permis l'exérèse de végétations mycosiques entraînant ainsi une guérison totale et définitive.

- b) - citons encore l'observation de VERGEZ et SIMON ou une néphrectomie a permis la guérison d'un enfant de 18 mois.

Il demeure que les septicémies à candida restent d'une gravité certaine dont le traitement curateur s'il veut être actif est souvent dangereux : c'est assez souligner encore l'intérêt majeur que revêt la prévention de cette maladie.

---



## CONCLUSIONS

A propos de 13 observations recueillies à la Clinique des Maladies Infectieuses de septembre 60 à Mai 1963, nous avons procédé à une étude des septicémies à candida.

Plusieurs notions découlent de notre travail et des autres travaux français et étrangers effectués sur le même sujet.

1 - Les septicémies à candida sont devenues non exceptionnelles et même relativement fréquentes depuis une quinzaine d'années.

2 - Leur étiologie est étroitement liée aux progrès de la thérapeutique. En effet des conditions favorisantes indiscutables résident dans l'apparition des traitements antibiotiques au premier plan mais également de l'utilisation d'autres médications : corticoïdes, antipuriques. Les conditions d'apparition antérieurement connues doivent parallèlement être évoquées : elles se résument en une atteinte profonde de l'état général que conditionnent les infections au long cours, les hémopathies, les néoplasies.

Dans le déclenchement même de la septicémie à Candida, deux mécanismes se partagent la responsabilité :

a - la généralisation d'un muguet buccal, aéro-digestif voire génital,

b - l'inoculation accidentelle au cours d'une ponction lombaire, d'une injection intramusculaire ou sous-cutanée, mais surtout le fait de cathéters intraveineux mal stérilisés.

La conjonction d'une antibiothérapie et d'une inoculation accidentelle mérite d'être soulignée.

3 - sur le plan thérapeutique, il est fondamental de prévenir dans toute la mesure du possible la survenue de la complication, par des précautions d'aseptie au cours de toute injection et antérieurement, lors de la désinfection du matériel dont les cathéters.

On doit également traiter précocement les manifestations

locales de muguet par la mycostatine.

Le traitement proprement dit sera lui-même d'autant plus efficace que la diagnostic sera précoce et nous citerons en guise de conclusion la phrase de Roberts (1960) :

"Il faut suspecter la septicémie à candida toutes les fois qu'on observe une brusque altération de l'état général avec ou sans hyperthermie chez tout enfant traité depuis longtemps par des antibiotiques et des corticoïdes jusque-là efficaces".

---

Vu le Président de Thèse

Vu le Doyen de la Faculté

Professeur P. MOLLARET

Professeur L. BINET

Vu et Permis d'imprimer  
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE



## BIBLIOGRAPHIE

ANSEL M.

Mycoses et champignons, parasites de l'homme  
Paris 1957

BERNARD J., MATHE, DROUHET E.

Les infections à candida au cours des hémopathies dé-  
compensées et leur traitement par la mystatine  
Sang n° 5, 1955, 450-493

BOLDESCO J., DULA E., NEGOITZAC, MARCO C.

Les endocardites mycosiques à candida guillermonti  
Sem. Hop. Paris Dec. 1960, 36, 3181

BROWN, R., HAZEN E.L., MASON A.

Effect of fungicid 1953

BROWN, PROFF S., GUEST C.M., BEEBLE R.T., EARLY L.

Infection mycosique fatale, compliquant un traitement  
antibiotique.  
J.A.M.A. 16, V, 1953

CAPLAN H.

Endocardite suivant un traitement antibiotique  
Lancet 2.957, 1955

CHAPTAL J., JEAN R., RIDUX G., CAMPO C., et BERTRAND  
M.A.

Accident de la thérapeutique antibiotique prolongée.  
Arch. Franc. de Pédiatrie 1954, n° 7

CLAY A., WAROT P., DUPONT A., DEMAILLE A., ADENIS L.

Septicémies à levures, 2 cas anatomocliniques  
Lille Médical 6, 488 - 93, Juin-Juillet 61

CONN NK, GREAN G.P., MACCABE A.F., Mc LEAN N.

Systemic candidiasis and endocarditis due to *C. tropi-*  
*calis*.  
British. Med. J. 11 avril 1959, 944-47

CONNET M.C.

Fatal septic thrombophlébitis due to candida albicans  
after prolonged antibiotic therapy.

Arch. Surgery nov. 60, 81, 726-732

DEBRE R., LELONG M. MOZZICONACCI P., ROBINEAU J.

Les infections a candida du nourrisson et de l'enfant

Sem. Hop. Paris 57, 22 fev.

DEPARIS, MANIGAND

Endocardites à candida

Sem. Hop. Paris 20.1.63

DROUHET E., et VIEU M.

Biologie des infections à candida. Diagnostic de laboratoire.

Sem. Hop. Paris 28.II.57, n° 20

DROUHET E.

Quelques aspects mycologiques, pathogéniques et thérapeutiques des candidoses

Montpellier Médical Janvier 61

DROUHET E.

Action de l'amphotérycine B dans les mycoses profondes  
Etude mycologique, clinique et thérapeutique de 15 observations.

Sem. Hop. Paris 2.II.61 Sem. Thérapeutique.

DUBOIS FERRIERE H., FEUARDENT R., GOLDSCHLAG H.,  
BOUVIER C., BOHNI

Septicémies à muguet favorisée par les antibiotiques  
et la cortisone au cours des hémopathies malignes

Schw. Med. Woch. 27, 2.VII,55 665

DUHIG I.V., MEADE M.

Mycoses généralisées dues à candida albicans.

M. Ped. Australia 3.II.51 1 n° 5

FRIEDMAN N.B., DONALDSON L.

Systémic mycosis with mycotic endocarditis

Arch. Path 1939, 27, 394

GAUSEWICZ P.L., JONES F.S., WORLEY G.

Fatal généralised moniliasis  
Am. J. Clin. Path. 51

GEIGER A.J., WENNER H.A. AXILROD H.D., DURCACHER J. H.

Mycotic endocarditis and meningitis. Report of a case  
due to monilia albicans  
Yale J. Biol. Med. 1946, 18, 259-68

GRACIANSKI P. de et DELAPORTE

Accidents à levures des traitements par les antibio-  
tiques.  
1 vol. Masson 1956

JOACHIM H., POLYAES S.H.

Subacute endocarditis and systémic mycosis (Molinia)  
J.A.M.A. 1940, 115, 205-208

KAY J.H., BERNSTEIN S., FEINSTEIN D., BIDDLE M.

Surgical cure of candida albicans endocarditis with  
open heart surgery

KOELLE W.A., PASTOR B.H.,

Candida albicans endocarditis after aortic valvulotomy  
New Engl. J. Med. 1956, 22, 255 El. 997-999

KOHLMEYER W.

Zur keuntuiss der candida fektionen  
Kin Med. 1953, 8, 54-61

KUNSTADTER R.H., MAC LEAN H., GREENGARD J.

Mycotic endocarditis due to candida albicans  
J.A.M.A. 26 IV 58, 166 2162-2167

LEDERER H.D., MAC LAREN TODD

Arch of Dis. Childhood 1949, 24 3

LELONG M., ALISON F.

Le muguet généralisé  
Ann. Med. 53 54, n° 1

LOURIA D.B. DINEEN P.

A nphoterycin B in traitment of disseminated monilia-  
sis.  
J. A. M. A. sept. 60, 273-279

LOURIA D B., FALLOW N; BROWNE H.G.

Influence of cortisone on experimental fungus infection  
S. Clin. University 39, 1435-39 sept. 60

LOURIA et STIFF D.J. et BENNET B.

Disseminated moniliasis in the adult.  
Medecine 1962 41 (4) 307-33 7

MOLLARET P., et BASTIN R.

La rançon des antibiotiques  
30è Congrès Français Med. Alger 1955

NEZELOFF C., ET SARRUT S.

Infections mortelles à candida chez le nouveau-né et  
le nourrisson  
Ann. Ped. 10 aout 57 supp. Sem. Hop.

NIEL K

Zur Klinil der candida infektionen  
Klin Med. 53 8 49 - 54

PASTERNAK J.C.

Subacute monilia endocarditis  
New clinical and pathological entity  
Amer. J. Clin. Path. 1942 12, 496-505

PRUD'HOMME

Les moniliasés du système nerveux central. A propos  
d'une observation du service du Pr. Marquezy  
Thèse Paris 1959

RABOT Denise

Septicémies à candida. Traitement par la mycostatine  
en perfusion  
Thèse Paris 1956

RICHET G., DROUHET E., DUCROT H., JUNGER P.

Guérison de 2 cas de septicémie a candida albicans  
compiquant une anurie grave. Action de l'amphotérici-  
ne B.  
Bulletin Med. Soc. Hop. Paris 22 23 1959

ROBINEAU

Septicémie a candida chez le nourrisson - Thèse 1956

SACKS I, ATA G.

Subacute bacterial endocarditis from infection by monilia  
albicans  
South African Med. J. 1941 15 456-458

SWEEBEY W.J., DINEEN P.

New York Hospital et Cornell University  
The American J. of Surgery 1960 sept : moniliase gé-  
néralisée à la suite d'intervention pelvienne et abd. trai-  
tée par l'amphotéricine B.

UTZ J.P., ANDRIOLE V.T., EMMONS C.W.

Chémotherapeutic activity of X 5079 C in systemic my-  
cose of man.  
Amer. R. esp. Dis. 1961

VIC DUPONT

Septicémies à candida  
Provence Medical 1962

VIC DUPONT, BAROIS A.

Septicémies à levures  
Entretiens de Bichat 1961  
Exp. Scientifique Francaise 515-522

VINCE S.

Moniliasés endogènes généralisées de l'enfant.  
The institute of child heart Royal alexander hospital  
for Children Sydney. The Med. J. of Australia A. 1959,  
August I, vol. II n° 5

WESSLER S., et BROWN H.R.

Candida albicans infection with a blood stream invasion  
Arch. Int. Med. 22, 1945, 886

WICKLER A., WILLIAMS E. G. DOUGLAS E.D., EMMONS C.W.  
DUNN R.C.

Mycotic endocarditis. Report of a case  
J.A.M.A. 1942 119 333-36

WOLFE E.I., HENDERSON F.W.

Mycotic endocarditis. Report of a case  
J.A.M.A. 1951 147, 1344-47

ZIMMERMANN L. E.

Fatal fungus infection complicating other diseases  
Amer. J.C. Path. 1955, 25, 46-65

---





AGEMP  
POLYCOPIE

8, rue Dante  
PARIS-Ve

Telephone : ODÉon 58-90